

Allegato I

Elenco dei nomi, forma farmaceutica, composizioni del medicinale veterinario, specie animali, via di somministrazione, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati Membri

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Belgio	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgio	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgaria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Croazia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Cipro	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovacchia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Estonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne FRANCIA	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Finlandia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Germania	Ceva Tiergesundheits GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germania	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Grecia	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grecia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Ungheria	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungheria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Islanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Irlanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Latvia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Lituania	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Paesi Bassi	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Paesi Bassi	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polonia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Portogallo	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portogallo	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Romania	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Romania	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Slovacchia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovacchia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Slovenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare
Svezia	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Svezia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Stato Membro (EU/EEA)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale veterinario	Composizione	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Regno Unito	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Regno Unito	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 1 (ceppo NT3) e <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 (ceppi PO, U3, B4, SZ II) che esprimono tossoidi ApxI min. 28,9 unità ELISA / ml* tossoidi ApxII min. 16,7 unità ELISA / ml tossoidi ApxIII min. 6,8 unità ELISA / ml * Titolo sierologico calcolato in unità ELISA / ml nei sieri di conigli immunizzati	Sospensione iniettabile	Suini	Per uso intramuscolare

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi del rilascio
dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Coglapix
sospensione per iniezione per suini**

Riassunto generale della valutazione scientifica di Coglapix sospensione per iniezione per suini (*vedere Allegato I*)

1. Introduzione

Coglapix sospensione per iniezione per suini (in appresso "Coglapix") è un vaccino batterico inattivato contro l'actinobacillosi del suino, che contiene cinque ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, inattivati con formaldeide, appartenenti ai gruppi sierotipo 1 o sierotipo 2. Il vaccino è fornito in contenitori multidose come sospensione per iniezione contenente un adiuvante a base di idrossido di alluminio. Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva dei suini contro la pleuropneumonia causata dai sierotipi 1 e 2 di *A. pleuropneumoniae*, per ridurre i segni clinici e le lesioni polmonari associate alla malattia. Il programma di vaccinazione prevede due dosi somministrate agli animali a partire dalle sette settimane di età, con un intervallo di tre settimane tra le dosi. L'immunità insorge 21 giorni dopo la seconda vaccinazione e dura 16 settimane.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., ha presentato una domanda di mutuo riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Ungheria ai sensi dell'articolo 32 della direttiva 2001/82/CE. Nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento (MRP) l'Ungheria è intervenuta come Stato membro di riferimento, mentre Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia e Svezia come Stati membri interessati.

Nel corso della MRP il titolare dell'AIC ha ridotto l'indicazione iniziale da quattro parametri clinici (segni clinici, perdite, lesioni polmonari e infezione associati alla malattia) a due soli parametri (riduzione dei segni clinici e delle lesioni polmonari), inclusi entrambi nella farmacopea europea [monografia 04/2013:1360, Vaccini (inattivati) dell'actinobacillosi dei suini].

Nell'ambito della MRP l'Italia, in qualità di Stato membro interessato, ha rilevato che Coglapix può presentare un potenziale rischio grave per la salute degli animali. In particolare, l'Italia ha considerato che (i) la correlazione tra la riduzione delle lesioni polmonari e la diminuzione dei segni clinici non è stata adeguatamente dimostrata; che (ii) il beneficio del vaccino in condizioni d'uso pratiche (ossia riduzione delle lesioni polmonari e dei segni clinici, con conseguente limitazione del calo ponderale negli animali vaccinati) non è stato dimostrato e che (iii) gli studi sulla durata dell'immunità hanno fornito risultati poco coerenti. Questi aspetti sono rimasti irrisolti ed è stato quindi avviato un deferimento al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali veterinari (CMDv) ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE. Poiché le criticità individuate dall'Italia non sono state risolte, gli Stati membri interessati non hanno raggiunto un accordo in merito all'efficacia di Coglapix. Di conseguenza, il 24 ottobre 2014 la questione è stata deferita al CVMP ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE.

Al CVMP è stato chiesto di valutare i dati disponibili a sostegno dell'efficacia di Coglapix e di stabilire se il medicinale veterinario possa rappresentare un potenziale grave rischio per la salute degli animali.

2. Valutazione dei dati presentati

Dati relativi all'efficacia

A sostegno delle dichiarazioni relative all'efficacia il titolare dell'AIC ha presentato dati provenienti da 12 studi di laboratorio e tre studi sul campo. Per dimostrare l'immunogenicità del vaccino sono stati condotti sei studi di laboratorio sull'efficacia, con un disegno e uno standard accettabili, per accertare l'insorgenza e la durata dell'immunità e soddisfare i criteri di cui alla farmacopea europea (monografia

04/2013:1360). Il titolare dell'AIC ha condotto due studi per valutare l'insorgenza dell'immunità e quattro studi per valutarne la durata, utilizzando per la provocazione ceppi adeguati per entrambi i sierotipi (1 e 2) di *A. pleuropneumoniae* inclusi nel vaccino. Rispetto ai controlli, da questi studi è emersa negli animali vaccinati una più bassa incidenza dei tipici segni clinici (dispnea, tosse e vomito) e delle lesioni polmonari che si osservano con la pleuropolmonite suina associata all'infezione causata dal microorganismo.

Sono stati inoltre trasmessi altri sei studi di laboratorio, che tuttavia sono stati effettuati ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Coglapix in un paese non appartenente all'UE e che, per taluni elementi, non soddisfano i criteri della farmacopea europea (monografia 1360). La principale differenza è che il lotto del vaccino usato in questi studi aveva un contenuto di antigeni superiore rispetto a quello minimo che è proposto per il mercato dell'UE.

Quanto ai tre studi sul campo, non sono emerse differenze significative nel tasso di mortalità e nei punteggi relativi alle lesioni polmonari tra gli animali vaccinati e il gruppo di controllo, ma in quello significativo dei tre studi suddetti il livello di provocazione sul campo ad *A. pleuropneumoniae* è risultato basso.

La riduzione dell'indicazione a due parametri clinici ha reso necessaria un'ulteriore dimostrazione della significatività di questi due parametri relativi all'efficacia per gli animali vaccinati rispetto ai controlli. Pur riconoscendo la validità delle giustificazioni fornite dal titolare dell'AIC in relazione alla complessità dell'argomento e alle difficoltà tecniche incontrate, il CVMP ha riscontrato un problema fondamentale, ossia se un parametro che si è rivelato significativo in uno studio pertinente sia sufficiente per controbilanciare la non significatività degli stessi parametri in uno studio "non significativo". I dati sulle vendite degli ultimi 15 anni forniti dal titolare dell'AIC non sono stati considerati sufficienti a comprovare le dichiarazioni. Inoltre, le informazioni raccolte dai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono state analogamente considerate valide soltanto per corroborare ma non per comprovare le affermazioni. Alla luce di tali considerazioni, al titolare dell'AIC è stato chiesto di dimostrare che la significatività rilevata per i segni clinici in alcuni studi sull'efficacia, condotti in laboratorio, è sufficiente a controbilanciare la non significatività dello stesso parametro negli studi sull'efficacia "non significativi" condotti in laboratorio.

A sostegno delle dichiarazioni relative all'efficacia il titolare dell'AIC ha presentato i risultati di tutti gli studi di laboratorio. Per dimostrare differenze significative tra animali vaccinati e controlli in termini di riduzione dei segni clinici e delle lesioni polmonari è stata inoltre fornita una panoramica delle analisi statistiche. Si è altresì tenuto conto di aspetti critici fondamentali legati alla complessità delle infezioni da *A. pleuropneumoniae* e della conformità con i requisiti della farmacopea europea. Un'attenzione particolare è stata rivolta all'uso di un'analisi combinata sulla scorta di un limitato numero di animali per campione e al ricorso a punteggi clinici globali come misura del parametro primario sull'efficacia. Il CVMP ha concordato che, nonostante l'incidenza dei tipici segni clinici e delle lesioni polmonari non fosse significativamente inferiore per gli animali vaccinati rispetto ai controlli, i risultati complessivi sull'efficacia del vaccino in tutti gli studi di laboratorio deponevano in favore di una riduzione delle lesioni polmonari e dei segni clinici di cui sopra. Di conseguenza, i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo devono essere modificati in modo da rispecchiare chiaramente questa conclusione.

Correlazione tra riduzione delle lesioni polmonari e riduzione dei segni clinici

Benché una correlazione positiva tra la riduzione delle lesioni polmonari e quella dei segni clinici in seguito alla vaccinazione sia prevedibile, non è stato possibile valutarne l'entità. È stato chiesto al titolare dell'AIC di confermare per iscritto che l'analisi statistica è stata effettuata sulla base dei risultati di studi pertinenti e di fornire la garanzia che il metodo di analisi dei dati era adeguato, trasmettendo, se possibile, una metanalisi di tutti i risultati ottenuti dai vari studi.

Il titolare dell'AIC ha confermato che le analisi statistiche volte a stabilire la correlazione tra riduzione delle lesioni polmonari e riduzione dei segni clinici sono state effettuate sulla base dei risultati di tutti gli studi pertinenti (ossia 12 studi di provocazione, sei per ciascun sierotipo). Il titolare dell'AIC ha spiegato che per l'analisi dei dati sono state utilizzate statistiche inferenziali e ha quindi affrontato la questione della pertinenza del metodo impiegato. Ha inoltre confermato di aver fatto ricorso alla standardizzazione delle variabili. Per ogni sierotipo sono state trasmesse informazioni dettagliate sulle statistiche, allo scopo di attestare l'entità della correlazione positiva tra le due misure interessate. Poiché in ogni caso il coefficiente di correlazione è risultato altamente significativo, il titolare dell'AIC ha concluso che è molto improbabile che il rapporto osservato tra i punteggi relativi ai segni clinici e quelli relativi alle lesioni polmonari sia dovuto soltanto al caso. In particolare, il valore p è inferiore a 0,0001, il che significa che la probabilità di un falso positivo è inferiore allo 0,01 %. Il titolare dell'AIC ha confermato di aver fornito una metanalisi di tutti i risultati ottenuti dai vari studi.

Durante la valutazione dei risultati degli studi relativi all'efficacia è emerso un ulteriore aspetto critico riguardante la coerenza dei lotti del vaccino usati per questi studi. È stato suggerito che la variabilità dei risultati osservata negli studi sull'efficacia potrebbe essere correlata alla qualità dei lotti di vaccino somministrati negli studi, nell'ambito dei quali alcuni lotti subpotenti sarebbero stati formulati con un contenuto di antigeni insufficiente. Inoltre, è stata messa in dubbio la formulazione del prodotto finito, in termini di contenuto di antigeni o di componenti aggiuntivi.

Il titolare dell'AIC ha confermato che i lotti sono stati prodotti con un processo di fabbricazione coerente, rispettoso degli standard previsti dalle buone pratiche di fabbricazione (GMP) dell'UE e di qualità adeguata per essere utilizzati negli studi sull'efficacia. Per integrare la risposta sono stati forniti due protocolli di rilascio di due lotti, che rivelano una formulazione target coerente, basata sulla conta dei germi. Questi lotti erano stati testati nel rispetto delle prescrizioni di legge quando il medicinale era stato autorizzato per la prima volta in Ungheria. Tuttavia, il titolare dell'AIC ha confermato che è stato condotto un secondo test, in conformità delle specifiche del prodotto finito concordate durante la MRP, e che i lotti di vaccino sono risultati conformi. Il titolare dell'AIC ha dichiarato che i lotti commercializzati in futuro sul mercato dell'UE saranno fabbricati con una formulazione fissa e saranno controllati in linea con le specifiche relative al prodotto finito concordate nel corso della MRP. Il titolare dell'AIC ha inoltre fornito spiegazioni in merito ad alcuni dati discrepanti che sono emersi da un'analisi comparativa dei protocolli dei lotti dei due vaccini.

In conclusione, il CVMP ha concordato che il titolare dell'AIC ha fornito prove soddisfacenti del fatto che Coglapix sia stato fabbricato e testato in conformità a uno standard qualitativo accettabile per quanto concerne il test di potenza dei lotti e che, di conseguenza, la comparsa di segni clinici sia correlata alla presenza di lesioni polmonari.

Efficacia del vaccino in condizioni d'impiego pratiche

Gli studi di laboratorio disponibili relativi all'efficacia hanno fornito informazioni limitate o nulle sull'entità dell'impatto della vaccinazione sull'aumento ponderale. Sono stati ottenuti risultati non significativi in tre dei cinque studi condotti per i sierotipi 1 e 2. Gli studi sul campo non hanno corroborato i risultati ottenuti in condizioni di laboratorio e sono sorti dubbi in merito ai benefici del vaccino in condizioni d'impiego pratiche.

Di conseguenza, è stato chiesto al titolare dell'AIC di fornire ulteriori prove a sostegno della conclusione che l'efficacia del vaccino in condizioni d'impiego pratiche fosse stata adeguatamente dimostrata. In particolare, il titolare dell'AIC era tenuto a dimostrare che la riduzione delle lesioni polmonari e dei segni clinici determina una riduzione del calo ponderale negli animali vaccinati rispetto ai controlli. Inoltre, al titolare dell'AIC è stato chiesto di spiegare se la significatività (per i sierotipi 1 e 2) dei risultati (riguardanti l'impatto sull'aumento ponderale) dimostrata in due studi di laboratorio sia sufficiente a compensare la non significatività dei risultati in tre studi di laboratorio "non significativi".

Il titolare dell'AIC ha spiegato che l'effetto positivo sui segni clinici e sulle lesioni polmonari comporta una protezione almeno parziale dal mancato aumento ponderale dovuto alle infezioni da *A. pleuropneumoniae*. Tuttavia, il titolare dell'AIC ha chiarito che l'efficacia sul campo è stata dimostrata soltanto in parte e che l'assenza di informazioni pertinenti potrebbe essere menzionata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per dar conto dell'assenza di informazioni provenienti da studi sul campo, nel paragrafo 5 "Proprietà immunologiche" del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata inserita la seguente frase: "L'efficacia è stata dimostrata in condizioni di laboratorio ma non sul campo". Si è ritenuto inoltre che l'indicazione sia accettabile, considerando l'indicazione d'uso del vaccino e i dati provenienti dagli studi di laboratorio.

Durata dell'immunità

In base alla valutazione dell'efficacia complessiva del vaccino Coglapix, la durata dell'immunità è stata stabilita per entrambi i sierotipi (1 e 2) fino a un massimo di 16 settimane dopo la vaccinazione, alla luce dei risultati di studi di provocazione pertinenti effettuati a distanza di 16 e 24 settimane.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Valutazione dei benefici

Coglapix è indicato per l'immunizzazione attiva dei suini contro la pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae* (sierotipi 1 e 2). La vaccinazione dei suini riduce i segni clinici e le lesioni polmonari associate alla malattia, diminuendo la necessità di un trattamento antimicrobico e aumentando le opzioni di profilassi disponibili nei confronti della polmonite causata dai sierotipi 1 e 2 di *A. pleuropneumoniae*. Si prevede che i suini vaccinati più sani diano tassi di crescita migliori, benché tale risultato non sia stato dimostrato sul campo.

Valutazione dei rischi

La qualità e la sicurezza del vaccino non sono state valutate in questa procedura di deferimento, in quanto non è stata notificata dallo Stato membro di riferimento alcuna preoccupazione in merito.

Il deferimento è stato avviato per la comparsa di timori relativi all'efficacia complessiva del vaccino. Dopo la vaccinazione di suini con Coglapix, la riduzione dei segni clinici e delle lesioni polmonari associati alla malattia è stata dimostrata nell'ambito di studi di laboratorio relativi all'efficacia, sebbene permangano alcuni dubbi circa la significatività statistica dei risultati. Di conseguenza, i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo devono essere modificati in modo da rispecchiare chiaramente questa conclusione (vedere allegato III).

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Da un esame delle preoccupazioni circa l'efficacia complessiva del vaccino si è giunti alla conclusione che Coglapix dovrebbe essere efficace nell'immunizzazione dei suini come ausilio nel controllo della pleuropolmonite causata dai sierotipi 1 e 2 di *A. pleuropneumoniae*, poiché riduce i segni clinici e le lesioni polmonari associati all'infezione.

Conclusione sul rapporto rischi/benefici

Sulla base dei risultati presentati in relazione alle preoccupazioni notificate per questa procedura di deferimento, il rapporto rischi/benefici è considerato favorevole. Il CVMP è giunto alla conclusione che i timori espressi dall'Italia non devono impedire il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Coglapix e ha raccomandato una serie di modifiche nei pertinenti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo (vedere allegato III).

Motivi per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Coglapix sospensione per iniezione per suini

Avendo considerato tutti i dati presentati, il CVMP ha concluso che:

- Il presente deferimento è stato avviato in seguito a preoccupazioni relative all'efficacia complessiva del vaccino. Coglapix è indicato per l'immunizzazione attiva dei suini come ausilio nel controllo della pleuropolmonite causata dai sierotipi 1 e 2 di *A. pleuropneumoniae*; studi di laboratorio hanno dimostrato che il vaccino riduce i segni clinici e le lesioni polmonari associati alla malattia.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari di cui all'allegato I, a condizione che siano apportate modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo dello Stato membro di riferimento. I paragrafi modificati del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo dello Stato membro di riferimento figurano nell'allegato III.

Allegato III

**Modifiche nei paragrafi di pertinenza del Riassunto delle
Caratteristiche del Prodotto e del foglietto illustrativo**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto valido, etichettatura e foglietto illustrativo sono le versioni finali ottenute durante la procedura del Gruppo di Coordinamento con le seguenti modifiche:

Aggiungere il seguente testo nei paragrafi di pertinenza delle informazioni sul prodotto:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Immunizzazione attiva dei suini come strumento per il controllo della pleuropolmonite causata dai sierotipi 1 e 2 di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, riducendo i segni clinici e le lesioni polmonari associate alla malattia.

Inizio dell'immunità: 21 giorni dopo la seconda vaccinazione.

Durata dell'immunità: 16 settimane dopo la seconda vaccinazione.

5. PROPRIETÀ IMMUNOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: vaccino *Actinobacillus* / *Haemophilus*.

Codice ATCvet: QI09AB07

Il vaccino contiene batteri inattivati di *Actinobacillus pleuropneumoniae*. La quantità totale è 20×10^9 germi inattivati per dose.

Il ceppo NT3 appartiene al sierotipo 1 che esprime ApxI mentre i ceppi SzII, PO, U3 e B4 appartengono al sierotipo 2 che esprime ApxIII. Tutti i ceppi esprimono anche ApxII.

I suini vaccinati sviluppano immunità attiva contro la patologia causata dai sierotipi 1 o 2 di *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata efficacia in studi di laboratorio ma non in condizioni di campo.

.....

Foglietto illustrativo:

4. INDICAZIONE(I)

Immunizzazione attiva dei suini come strumento per il controllo della pleuropolmonite causata dai sierotipi 1 e 2 di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, riducendo i segni clinici e le lesioni polmonari associate alla malattia.

Inizio dell'immunità: 21 giorni dopo la seconda vaccinazione.

Durata dell'immunità: 16 settimane dopo la seconda vaccinazione.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Gruppo farmacoterapeutico: vaccino *Actinobacillus* / *Haemophilus*.

Codice ATCvet: QI09AB07

Il vaccino contiene batteri inattivati di *Actinobacillus pleuropneumoniae*. La quantità totale è 20×10^9 germi inattivati per dose.

Il ceppo NT3 appartiene al sierotipo 1 che esprime ApxI mentre i ceppi SzII, PO, U3 e B4 appartengono al sierotipo 2 che esprime ApxIII. Tutti i ceppi esprimono anche ApxII.

I suini vaccinati sviluppano immunità attiva contro la patologia causata dai sierotipi 1 o 2 di *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata efficacia in studi di laboratorio ma non in condizioni di campo.

.....