

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de Lidstaten

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Oostenrijk	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
België	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel België	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Bulgarije	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgarije	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoide min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoide min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoide min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Kroatië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoide min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoide min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoide min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Cyprus	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoide min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoide min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoide min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Tsjechië	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slowakije	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Duitsland	Ceva Tiergesundheits GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Duitsland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Griekenland	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Griekenland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Hongarije	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Hongarije	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
IJsland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Ierland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Italië	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italië	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Letland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Litouwen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Nederland	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nederland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
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 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9º A, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Roemenië	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Roemenië	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Slowakije	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slowakije	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Slovenië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie
Zweden	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Zweden	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldier	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Verenigd Koninkrijk	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stam NT3) en <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stammen PO, U3, B4, SZ II) Uitgedrukt in ApxI toxoïde min. 28,9 ELISA eenheden/ml* ApxII toxoïde min. 16,7 ELISA eenheden/ml En ApxIII toxoïde min. 6,8 ELISA eenheden/ml * Berekend serologische titer in ELISA eenheden/ml in sera van geïmmuniseerde konijnen	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculaire injectie

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Coglapix suspensie voor injectie voor varkens

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Coglapix suspensie voor injectie voor varkens (zie bijlage I)

1. Inleiding

Coglapix suspensie voor injectie voor varkens (hierna aangeduid als 'Coglapix') is een geïnactiveerd bacterieel vaccin tegen actinobacillose bij varkens. Het vaccin bevat vijf formaldehyde-geïnactiveerde stammen *Actinobacillus pleuropneumoniae*. De stammen behoren tot de groepen serotype 1 of serotype 2. Het vaccin wordt geleverd in een multidosis-verpakking in de vorm van suspensie voor injectie die een aluminium adjuvans op basis van hydroxide bevat. Het vaccin is bedoeld voor de actieve immunisatie van varkens tegen pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2, om de klinische tekenen en longaesies die met de ziekte geassocieerd worden, te verminderen. Het vaccinatieschema is twee doses toegediend, aan dieren vanaf zeven weken oud met een tussenpoos van drie weken tussen de doses. De immuniteit vangt 21 dagen na de tweede vaccinatie aan. De duur van de immuniteit is 16 weken na de tweede vaccinatie.

De vergunninghouder, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., diende in overeenstemming met artikel 32 van Richtlijn 2001/82/EG een aanvraag in voor de wederzijdse erkenning van de door Hongarije verleende handelsvergunning. Voor de procedure voor wederzijdse erkenning (MRP) trad Hongarije op als rapporterende lidstaat en traden België, Bulgarije, Cyprus, Duitsland, Estland, Finland, Griekenland, Ierland, IJsland, Italië, Kroatië, Letland, Litouwen, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden op als betrokken lidstaten.

Tijdens de MRP verlaagde de vergunninghouder de eerste indicatie van vier klinische parameters (klinische tekenen, verlies, longaesies en infectie geassocieerd met de ziekte) tot slechts twee, namelijk vermindering van klinische tekenen en longaesies (die beide zijn opgenomen in de Europese Farmacopee (Ph. Eur.). Monografie 04/2013:1360, vaccin tegen actinobacillose van het varken (geïnactiveerd)).

Tijdens de MRP was Italië als betrokken lidstaat van oordeel dat Coglapix een potentieel ernstig risico voor de diergezondheid met zich mee kan brengen. Italië was vooral van mening dat (i) het verband tussen de vermindering van longaesies en de vermindering van klinische tekenen niet afdoende was aangetoond; (ii) het voordeel van het vaccin onder praktische gebruiksomstandigheden (d.w.z. vermindering van longaesies en klinische tekenen met als gevolg minder gewichtsverlies bij gevaccineerde dieren) niet was aangetoond en (iii) onderzoeken naar de duur van de immuniteit inconsistente resultaten opleverden. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd er een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid bij de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (veterinair) (CMD(v)). Omdat de door Italië ingebrachte vragen nog niet beantwoord waren, kwamen de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming over de werkzaamheid van Coglapix en werd de kwestie op 24 oktober 2014 derhalve verwezen naar het CVMP krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG.

Het CVMP werd gevraagd de beschikbare gegevens die de werkzaamheid van Coglapix ondersteunen, te beoordelen en te concluderen of het diergeneesmiddel een potentieel ernstig risico voor de diergezondheid met zich meebrengt.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

Werkzaamheidsgegevens

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen overlegde gegevens van twaalf laboratoriumonderzoeken en drie veldonderzoeken ter ondersteuning van de werkzaamheidsclaim. Om de immunogeniciteit van het vaccin aan te tonen werden zes laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid van het vaccin uitgevoerd op basis van aanvaardbare normen en een aanvaardbare opzet om de aanvang en de duur van de immuniteit vast te stellen en te voldoen aan de criteria van de Ph. Eur. Monografie 04/2013:1360. De vergunninghouder voerde twee onderzoeken uit om de aanvang van de immuniteit te beoordelen en vier onderzoeken ter beoordeling van de duur van de immuniteit, gebruik makend van geschikte provocatiestammen voor *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2 in het vaccin. In deze onderzoeken vertoonden gevaccineerde dieren ten opzichte van controledieren een lagere incidentie van de typische klinische tekenen (dyspneu, hoest en braken) en longlaesies veroorzaakt door pleuropneumonie bij varkens geassocieerd met infectie door het micro-organisme.

Er werden ook zes aanvullende laboratoriumonderzoeken overgelegd, maar deze onderzoeken werden uitgevoerd voor de handelsvergunning voor Coglaxix in een land buiten de EU en voldeden deels niet aan de criteria van Ph. Eur. Monografie 1360. Het voornaamste verschil was dat de vaccinpartij die bij deze onderzoeken werd gebruikt, een hoger antigeengehalte had dan het minimum dat voor de EU is voorgesteld.

Met betrekking tot de drie veldonderzoeken werden er geen significante verschillen in sterftepercentage en longlaesie-scores tussen gevaccineerde groepen en controlegroepen waargenomen, maar het niveau van de veldblootstelling van *A. pleuropneumoniae* in het enige significante veldonderzoek was laag.

Het terugbrengen van de indicatie tot twee klinische parameters vereiste een verder bewijs van significante verschillen voor deze twee overgebleven werkzaamheidsparameters tussen gevaccineerde groepen en controlegroepen. Hoewel de door de vergunninghouder ingediende rechtvaardiging met betrekking tot de complexiteit van het onderwerp en de technische problemen erkend wordt, rees de belangrijke vraag of een parameter die in één relevant onderzoek significant blijkt te zijn, voldoende is om de non-significantie van dezelfde parameters in een 'niet-significant' onderzoek teniet te doen. De door de vergunninghouder ingediende omzetcijfers over de afgelopen vijftien jaar werden niet als voldoende beschouwd om de claims te ondersteunen. Verder werd de informatie afkomstig van periodieke veiligheidsverslagen uitsluitend als ondersteunend beschouwd en werd de informatie niet geacht de claims te onderbouwen. Op basis van deze overwegingen werd de vergunninghouder verzocht aan te tonen dat de significantie van klinische tekenen die uit enkele laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid naar voren kwam, voldoende is om de non-significantie van deze zelfde parameter in 'niet-significante' laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid te ondervangen.

De vergunninghouder overlegde de resultaten van alle laboratoriumonderzoeken ter ondersteuning van de werkzaamheidsclaims. Er werd ook een overzicht van de statistische analyses ingediend om significante verschillen tussen gevaccineerde dieren en controledieren in termen van vermindering van klinische tekenen en longlaesies aan te tonen. Belangrijke kwesties met betrekking tot de complexe aard van infecties met *A. pleuropneumoniae* en de naleving van de eisen van de Europese Farmacopee kwamen ook aan de orde. Er werd speciale aandacht besteed aan het gebruik van een gecombineerde analyse op basis van een beperkt aantal dieren voor de steekproefomvang en aan het gebruik van totale klinische scores als maatstaf voor de primaire werkzaamheidsparameter. Het CVMP was het ermee eens dat de globale resultaten in alle laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid van het vaccin de vermindering van longlaesies en klinische tekenen ondersteunden, hoewel de incidentie van typische klinische tekenen en longlaesies bij gevaccineerde groepen niet significant lager was dan bij

de controlegroepen. De betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter dienen derhalve te worden gewijzigd om deze conclusie duidelijk weer te geven.

Verband tussen de vermindering van longlaesies en de vermindering van klinische tekenen

Hoewel een positief verband tussen de vermindering van longlaesies en de vermindering van klinische tekenen als gevolg van de vaccinatie voorspelbaar is, was het niet mogelijk de omvang van een dergelijk verband te beoordelen. De vergunninghouder werd verzocht schriftelijk te bevestigen dat de statistische analyse werd uitgevoerd op basis van de resultaten van relevante onderzoeken en de garantie te geven dat de gehanteerde analysemethode toereikend was en, indien mogelijk, een meta-analyse van alle verkregen resultaten van de verschillende onderzoeken te overleggen.

De vergunninghouder bevestigde dat de statistische analyses, bedoeld om het verband tussen de vermindering van longlaesies en de vermindering van klinische tekenen vast te stellen, werden uitgevoerd op basis van de resultaten van alle relevante onderzoeken (d.w.z. twaalf provocatie-onderzoeken, zes voor elk van beide serotypen). De vergunninghouder verduidelijkte dat inferentiële statistieken voor de gegevensanalyse werden gebruikt en lichtte de relevantie van de gehanteerde methode toe. Verder werd bevestigd dat standaardisatie van variabelen werd toegepast. Er werden bijzonderheden over de statistieken overgelegd voor elk van beide serotypen om de omvang van het positieve verband tussen de twee desbetreffende maatstaven te ondersteunen. Aangezien de correlatiecoëfficiënt in beide gevallen zeer significant was, concludeerde de vergunninghouder dat het zeer onwaarschijnlijk is dat het waargenomen verband tussen de scores voor klinische tekenen en voor longlaesies slechts op toeval berust. Met name de p-waarde is lager dan 0,0001, wat erop duidt dat de waarschijnlijkheid van een fout-positieve correlatie lager dan 0,01% is. De vergunninghouder bevestigde dat een meta-analyse van alle verkregen resultaten van de verschillende onderzoeken is overgelegd.

Tijdens de beoordeling van de resultaten van werkzaamheidsonderzoeken werd een aanvullend punt van zorg naar voren gebracht in verband met de consistentie van de bij deze proeven gebruikte vaccinpartijen. Er werd gesteld dat de variabiliteit van de resultaten die tijdens de werkzaamheidsonderzoeken werd waargenomen, in verband stond met de kwaliteit van de vaccinpartijen die tijdens de proeven werden toegediend, waarbij gebruik gemaakt werd van partijen met een lagere sterkte die waren geformuleerd met een onvoldoende antigeengehalte. Verder werden vraagtekens gezet bij de formulering van het eindproduct wat betreft het antigeengehalte of aanvullende bestanddelen.

De vergunninghouder bevestigde dat de partijen werden geproduceerd volgens een consistent productieproces overeenkomstig de normen voor goede fabricagepraktijk (GMP) van de EU en dat de partijen van toereikende kwaliteit voor gebruik in werkzaamheidsproeven waren. Ter aanvulling van het antwoord werden de protocollen voor de partijvrijgifte voor twee vaccinpartijen overgelegd waaruit een consistente doelstelling op basis van een kiemtelling naar voren kwam. Deze partijen waren overeenkomstig de eisen getest toen het product voor het eerst werd goedgekeurd in Hongarije. De vergunninghouder bevestigde dat er opnieuw een test was uitgevoerd overeenkomstig de specificaties voor het eindproduct die tijdens de MRP overeengekomen waren en de vaccinpartijen bleken aan de specificaties te voldoen. De vergunninghouder bevestigde dat toekomstige commerciële vaccinpartijen voor de EU-markt zullen worden geproduceerd op basis van vastgestelde doelstellingen ten aanzien van formuleringen en zullen worden gecontroleerd overeenkomstig de tijdens de MRP overeengekomen specificaties voor het eindproduct. De vergunninghouder overlegde ook een toelichting met betrekking tot enkele tegenstrijdige gegevens die naar voren kwamen uit een vergelijkende analyse van de protocollen voor de twee vaccinpartijen.

Tot slot bevestigde het CVMP dat de vergunninghouder afdoende bewijs heeft overgelegd om aan te tonen dat Coglapix wordt geproduceerd en getest volgens aanvaardbare kwaliteitsnormen met

betrekking tot de sterktetest van vaccinpartijen en dat er derhalve sprake is van een verband tussen het optreden van klinische tekenen en de aanwezigheid van longlaesies.

Werkzaamheid van het vaccin onder praktische gebruiksomstandigheden

Uit de beschikbare laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid kwam weinig of geen bewijs naar voren met betrekking tot de meting van het effect van de vaccinatie op gewichtstoename. Drie van de vijf onderzoeken leverden niet-significante resultaten op voor zowel serotype 1 als 2. Veldonderzoeken hebben de onder laboratoriumomstandigheden verkregen resultaten niet bevestigd en er waren bedenkingen over het voordeel van het vaccin onder praktische gebruiksomstandigheden.

De vergunninghouder werd derhalve verzocht de conclusie dat de werkzaamheid van het vaccin onder praktische gebruiksomstandigheden afdoende was aangetoond, verder te onderbouwen. De vergunninghouder werd met name verzocht bewijs te overleggen voor de claim dat de vermindering van longlaesies en klinische tekenen zou leiden tot minder gewichtsverlies bij gevaccineerde dieren ten opzichte van controlegroepen. Verder werd de vergunninghouder verzocht in te gaan op de vraag of de significantie (voor zowel serotype 1 als 2) van de resultaten (met betrekking tot het effect op gewichtstoename) die uit twee laboratoriumonderzoeken naar voren kwam, voldoende is om de niet-significantie van de resultaten in drie 'niet-significante' laboratoriumonderzoeken teniet te doen.

De vergunninghouder legde uit dat het positieve effect op klinische tekenen en longlaesies ten minste tot een gedeeltelijke bescherming tegen verlies van gewichtstoename als gevolg van infecties met *A. pleuropneumoniae* zou leiden. De vergunninghouder verduidelijkte echter dat de werkzaamheid in het veld slechts deels is aangetoond en dat het ontbreken van relevante informatie in de samenvatting van de productkenmerken kan worden weergegeven.

In rubriek 5 Immunologische eigenschappen van de samenvatting van de productkenmerken wordt een zin toegevoegd om het ontbreken van gegevens uit veldproeven weer te geven. 'De werkzaamheid werd aangetoond onder laboratoriumomstandigheden maar niet onder veldomstandigheden'. Ook wordt geoordeeld dat de indicatie aanvaardbaar is, rekening houdend met het beoogde gebruik van het vaccin en de bestaande gegevens van de laboratoriumonderzoeken.

Duur van immuniteit

Op basis van de beoordeling van de algehele werkzaamheid van het Coglapix-vaccin werd de duur van de immuniteit voor beide serotypen (1 en 2) tot maximaal 16 weken na vaccinatie vastgesteld aan de hand van de resultaten van relevante provocatie-onderzoeken die werden uitgevoerd na 16 en 24 weken.

3. Baten-risicobeoordeling

Beoordeling van de voordelen

Coglapix is bedoeld voor de actieve immunisatie van varkens tegen pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2. Vaccinatie van varkens leidt tot een vermindering van de klinische tekenen en longlaesies die met de ziekte geassocieerd worden, zodat de noodzaak van antimicrobiële behandeling afneemt en het aantal beschikbare profylactische behandelingsmogelijkheden bij pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2 toeneemt. Gezondere gevaccineerde varkens vertonen naar verwachting een betere groei, hoewel dit onder veldomstandigheden niet werd aangetoond.

Risicobeoordeling

De kwaliteit en veiligheid werden in deze verwijzingsprocedure niet beoordeeld, aangezien er geen punten van zorg waren gemeld door de rapporterende lidstaat.

Deze verwijzing werd ingeleid wegens bezorgdheid over de algehele werkzaamheid van het vaccin. Na de vaccinatie van varkens met Coglapix werd een vermindering van de klinische tekenen en longlaesies die met de ziekte geassocieerd worden, aangetoond in laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid, hoewel er nog steeds enkele bedenkingen zijn over de statistische significantie van de resultaten. De betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters dienen derhalve te worden gewijzigd om dit weer te geven (zie bijlage III).

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

De bezorgdheid over de algehele werkzaamheid van het vaccin werd beoordeeld en er werd geconcludeerd dat Coglapix naar verwachting werkzaam is bij de immunisatie van varkens als ondersteuning ter vermindering van pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2, doordat het de klinische tekenen en longlaesies die met de ziekte geassocieerd worden, vermindert.

Conclusie over de baten-risicoverhouding

Op grond van de gegevens die werden overgelegd met betrekking tot de voor deze verwijzingsprocedure gemelde bedenkingen wordt de baten-risicoverhouding als gunstig beschouwd. Het CVMP concludeerde dat de bezorgdheid van Italië de toekenning van handelsvergunningen voor Coglapix niet in de weg mag staan en adviseerde wijzigingen aan te brengen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters (zie bijlage III).

Redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Coglapix suspensie voor injectie voor varkens

Na beoordeling van alle ingediende gegevens heeft het CVMP het volgende geconcludeerd:

- Deze verwijzing werd ingeleid wegens bezorgdheid over de algehele werkzaamheid van het vaccin. Coglapix is bedoeld voor de actieve immunisatie van varkens als ondersteuning ter vermindering van pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* serotype 1 en 2; de vermindering van de klinische tekenen en longlaesies die met de ziekte geassocieerd worden, zijn aangetoond in laboratoriumonderzoeken.

Het CVMP heeft daarom geadviseerd de handelsvergunningen te verlenen voor de in bijlage I genoemde diergeneesmiddelen met wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters van de rapporterende lidstaat. De gewijzigde rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters van de rapporterende lidstaat zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

**Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting
van de Productkenmerken en Bijsluiter**

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies die werden vastgesteld tijdens de Coördinatiegroep procedure met de volgende wijzigingen:

Voeg de volgende tekst toe in de relevante delen van de product informative:

Samenvatting van de Productkenmerken

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Voor de actieve immunisatie van varkens tegen pleuropneumoniae, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 en 2, om de klinische symptomen en longlaesies geassocieerd met deze ziekte te verminderen.

Aanvang van immuniteit: 21 dagen na de tweede vaccinatie

Duur van immuniteit: 16 weken na tweede vaccinatie.

5. IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmaceutische groep: Actinobacillus/Haemophilus vaccin

ATCvet code: QI09AB07

Het vaccin bevat geïnactiveerde *Actinobacillus pleuropneumoniae* bacteriën. De totale hoeveelheid is 20×10^9 geïnactiveerde kiemen per dosering.

Stam NT3 behoort tot het serotype 1, welke ApxI produceert, terwijl stammen SzII, PO, U3 en B4 tot het serotype 2 behoren welke ApxIII produceren. Al deze stammen produceren ook ApxII.

Gevaccineerde varkens ontwikkelen een actieve immuniteit tegen ziektes veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 en 2. Werkzaamheid werd aangetoond onder laboratorium omstandigheden maar niet onder veldomstandigheden.

.....

Bijsluiter:

4. INDICATIE(S)

Voor de actieve immunisatie van varkens tegen pleuropneumoniae, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes 1 en 2, om de klinische symptomen en long laesies geassocieerd met deze ziekte te verminderen.

Aanvang van immuniteit: 21 dagen na de tweede vaccinatie

Duur van immuniteit: 16 weken na tweede vaccinatie

15. OVERIGE INFORMATIE

Farmaceutische groep: Actinobacillus/Haemophilus vaccin

ATCvet code: QI09AB07

Het vaccin bevat geïnactiveerde *Actinobacillus pleuropneumoniae* bacteriën. De totale hoeveelheid is 20×10^9 geïnactiveerde kiemen per dosering.

Stam NT3 behoort tot het serotype 1, welke ApxI produceert, terwijl stammen SzII, PO, U3 en B4 tot het serotype 2 behoren welke ApxIII produceren. Al deze stammen produceren ook ApxII.

Gevaccineerde varkens ontwikkelen een actieve immuniteit tegen ziektes veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 en 2. Werkzaamheid werd aangetoond onder laboratorium omstandigheden maar niet onder veldomstandigheden.

.....