

Anexa I

Lista cu numele, forma farmaceutică, concentrațiile produsului medicinal veterinar, speciile țintă, calea de administrare, deținătorul autorizației de comercializare în Statele Membre

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Belgia	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
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> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Croația	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Cipru	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Republica Cehă	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovacia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Estonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Finlanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Germania	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germania	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Grecia	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grecia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Ungaria	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungaria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Islanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Irlanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
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> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Letonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Lituania	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Olanda	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Olanda	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
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> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Portugalia	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugalia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
România	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest România	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Slovenia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Slovenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Franța	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare
Suedia	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Suedia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injectii intramusculare

Statul Membru (EU/EEA)	Deținătorul autorizației de comercializare	Numele produsului	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile țintă	Calea de administrare
Regatul Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Regatul Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 1 (tulpina NT3) și <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipul 2 (tulpinile PO, U3, B4, SZ II) manifestând toxoidul ApxI min. 28.9 unități ELISA /ml toxoidul ApxII min. 16.7 unități ELISA /ml toxoidul ApxIII min. 6.8 unități ELISA /ml * Unitati ELISA/ ml calculat titru serologic în serurile de iepuri imunizati	Suspensie injectabilă	Suine	Injecții intramusculare

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele acordării autorizației de
introducere pe piață pentru Coglapix suspensie injectabilă
pentru porcine**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Coglapix suspensie injectabilă pentru porcine (vezi anexa I)

1. Introducere

Coglapix suspensie injectabilă pentru porcine (numit în continuare „Coglapix”) este un vaccin bacterian inactivat împotriva actinobacilozei porcine. Vaccinul conține cinci tulpini ale *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivate cu formaldehidă. Aceste tulpini aparțin grupelor serotipurilor 1 sau 2. Vaccinul este furnizat în recipiente cu doze multiple sub formă de suspensie injectabilă conținând un adjuvant pe bază de hidroxid de aluminiu. Vaccinul este destinat imunizării active a porcilor împotriva pleuropneumoniei cauzate de serotipurile 1 și 2 ale *A. pleuropneumoniae*, în scopul reducerii semnelor clinice și a leziunilor pulmonare asociate cu boala. Schema de vaccinare este de 2 doze administrate animalelor începând cu vârsta de 7 săptămâni, cu un interval de 3 săptămâni între doze. Instalarea imunității apare la 21 de zile după a doua vaccinare. Durata imunității este de 16 săptămâni după a doua vaccinare.

Titularul autorizației de introducere pe piață, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., a prezentat o cerere pentru recunoașterea reciprocă a autorizației de introducere pe piață acordate de Ungaria, în conformitate cu articolul 32 din Directiva 2001/82/CE. Pentru procedura recunoașterii reciproce, Ungaria a acționat în calitate de stat membru de referință, iar statele membre interesate au fost Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Suedia și Regatul Unit.

În cursul procedurii de recunoaștere reciprocă, titularul autorizației de introducere pe piață a redus indicația inițială de la patru parametri clinici (semne clinice, pierderi în greutate, leziuni pulmonare și infecții asociate cu boala) la doar două, și anume reducerea semnelor clinice și leziuni pulmonare [ambele fiind incluse în referința bibliografică 04/2013:1360 din Farmacopeea Europeană (Ph. Eur.), vaccinuri împotriva actinobacilozei porcine (inactivate)].

În cursul procedurii de recunoaștere reciprocă, Italia, în calitate de stat membru interesat, a considerat că Coglapix poate prezenta un risc potențial grav pentru sănătatea animalelor. Italia a considerat în special că (i) nu a fost demonstrată în mod corespunzător corelația dintre reducerea leziunilor pulmonare și reducerea semnelor clinice; (ii) nu a fost demonstrat beneficiul vaccinului în condiții concrete de utilizare (și anume, reducerea leziunilor pulmonare și a semnelor clinice care au rezultat în reducerea pierderilor în greutate la animalele vaccinate) și (iii) rezultatele obținute din studiile privind durata imunității au fost inconsecvente. Aceste chestiuni au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost inițiată o procedură de sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată (medicamente de uz veterinar) [CMD(v)]. Întrucât aspectele sesizate de Italia au rămas nerezolvate, statele membre interesate nu au reușit să ajungă la un acord cu privire la Coglapix și, în consecință, CVMP a fost sesizat în acest sens la 24 octombrie 2014 în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE.

S-a solicitat CVMP să analizeze datele disponibile care susțineau eficacitatea Coglapix și să stabilească dacă este posibil ca medicamentul de uz veterinar să prezinte un risc potențial grav pentru sănătatea animalelor.

2. Evaluarea datelor prezentate

Date privind eficacitatea

Pentru a susține afirmația privind eficacitatea, titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat date obținute din 12 studii de laborator și 3 studii de teren. Pentru a demonstra imunogenicitatea vaccinului, au fost realizate șase studii de laborator privind eficacitatea, cu un standard și un proiect acceptabile, în scopul de a stabili instalarea și durata imunității și a îndeplini criteriile referinței bibliografice 04/2013:1360 din Ph. Eur. Titularul autorizației de introducere pe piață a realizat 2 studii pentru a evalua instalarea imunității și 4 studii pentru a evalua durata imunității, utilizând tulpini pentru infecția de control corespunzătoare pentru ambele serotipuri (1 și 2) de *A. pleuropneumoniae* incluse în vaccin. În aceste studii, animalele vaccinate au prezentat o incidență mai scăzută a semnelor clinice tipice (dispnee, tuse și vărsături) și a leziunilor pulmonare specifice pleuropneumoniei porcine asociate cu infectarea cu microorganismul, când au fost comparate cu grupul de control.

De asemenea, au fost furnizate șase studii de laborator suplimentare, însă aceste studii au fost efectuate pentru obținerea autorizației de introducere pe piață pentru Coglapix într-o țară din afara UE, iar unele elemente ale acestora nu îndeplineau criteriile referinței bibliografice 1360 din Ph. Eur. Principala diferență consta în faptul că lotul de vaccinuri utilizat în aceste studii avea un conținut de antigen mai mare decât cel propus ca minimum pentru piața UE.

Referitor la cele trei studii de teren, nu s-au observat diferențe semnificative cu privire la rata mortalității și scorurile leziunilor pulmonare între grupul vaccinat și grupul de control, dar nivelul infectării pe teren cu *A. pleuropneumoniae* în singurul studiu de teren semnificativ a fost scăzut.

Reducerea indicației pentru cei doi parametri clinici a necesitat o demonstrație suplimentară a semnificației, între grupul de animale vaccinate și cel de control, pentru cei doi parametri ai eficacității rămăși. Deși au fost admise justificările furnizate de titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la complexitatea subiectului și la dificultățile tehnice întâmpinate, s-a ridicat o problemă majoră, și anume dacă parametrul dovedit a fi semnificativ într-un studiu relevant este suficient pentru a elimina lipsa semnificației aceluiași parametru într-un studiu „nesemnificativ”. Situația vânzărilor din ultimii 15 ani furnizată de titularul autorizației de introducere pe piață nu a fost considerată ca fiind suficientă pentru susținerea afirmațiilor. În plus, informațiile colectate din Rapoartele periodice actualizate privind siguranța au fost considerate, în mod similar, ca având doar rol de susținere, fără a fundamenta însă afirmațiile. Pe baza acestor considerente, s-a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să demonstreze că semnificația arătată pentru semnele clinice în unele studii de laborator privind eficacitatea este suficientă pentru a depăși lipsa semnificației aceluiași parametru în studiile de laborator privind eficacitatea „nesemnificative”.

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat rezultatele tuturor studiilor de laborator pentru susținerea afirmațiilor de eficacitate. De asemenea, a fost prezentat un rezumat al analizelor statistice pentru a demonstra diferențele semnificative dintre animalele din grupul vaccinat și cele din grupul de control din punct de vedere al reducerii semnelor clinice și a leziunilor pulmonare. Au fost abordate, de asemenea, aspectele majore privind natura complexă a infecțiilor cu *A. pleuropneumoniae* și conformarea cu cerințele Farmacopeei europene. S-a acordat o atenție specială folosirii analizei combinate cu utilizarea unui număr limitat de animale pentru dimensiunea eșantionului și folosirea scorurilor clinice globale ca măsură a parametrului de eficacitate primar. CVMP a fost de acord că, deși incidența semnelor clinice tipice și a leziunilor pulmonare nu a fost semnificativ mai scăzută pentru animalele vaccinate atunci când au fost comparate cu animalele din grupul de control, în toate studiile de laborator privind eficacitatea, rezultatele globale ale eficacității vaccinului au susținut reducerea leziunilor pulmonare și a semnelor clinice. Prin urmare, punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect trebuie modificate pentru a reflecta clar această concluzie.

Corelația dintre reducerea leziunilor pulmonare și reducerea semnelor clinice

Deși este previzibilă o corelație între reducerea leziunilor pulmonare și reducerea semnelor clinice ca o consecință a vaccinării, nu a putut fi evaluată amploarea unei astfel de corelații. S-a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să confirme, în scris, că analiza statistică a fost efectuată folosind rezultatele studiilor relevante, să garanteze că metoda utilizată pentru analiza datelor a fost adecvată și să prezinte, dacă este posibil, o metaanaliză a tuturor rezultatelor obținute din diferitele studii.

Titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat că analizele statistice care au ca scop stabilirea corelației între reducerea leziunilor pulmonare și reducerea semnelor clinice au fost efectuate utilizând rezultatele studiilor relevante (și anume, 12 studii de provocare, câte 6 pentru fiecare serotip). Titularul autorizației de introducere pe piață a clarificat faptul că pentru analiza datelor a fost utilizată statistica deductivă și a abordat relevanța metodei utilizate. În plus, s-a confirmat faptul că a fost aplicată standardizarea variabilelor. Au fost prezentate detalii statistice pentru fiecare serotip pentru a susține amploarea relației pozitive dintre cele două măsuri vizate. Întrucât coeficientul de corelare a fost deosebit de important în fiecare caz, titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că este foarte puțin probabil ca relația observată între scorurile clinice și cele ale leziunilor pulmonare să fie doar întâmplătoare. În mod special, valoarea p este sub 0,0001, ceea ce înseamnă că probabilitatea unei corelații pozitive false este sub 0,01 %. Titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat că a fost prezentată metaanaliza tuturor rezultatelor obținute din diferitele studii.

La evaluarea rezultatelor studiilor de eficacitate, a fost ridicat un nou motiv de îngrijorare în legătură cu consecvența loturilor de vaccin utilizate pentru aceste studii. S-a sugerat ca variabilitatea rezultatelor observată în studiile de eficacitate să fie corelată cu calitatea loturilor de vaccin administrate în studii, cu loturile având putere imunogenă inferioară formulate cu un conținut insuficient de antigen. În plus, a fost pusă sub semnul întrebării formularea produsului finit, fie din punct de vedere al conținutului de antigen, fie al componentelor suplimentare.

Titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat că loturile au fost produse în conformitate cu un proces de fabricație consecvent, în baza standardelor UE privind bunele practici de fabricație (BPF), și cu o calitate corespunzătoare pentru utilizarea în studiile de eficacitate. În completarea răspunsului, au fost prezentate protocoalele de eliberare a seriei pentru două loturi, evidențiind o formulare constantă a formulării țintă bazată pe numărarea agenților patogeni infecțioși. Aceste loturi au fost testate în conformitate cu cerințele la autorizarea inițială a produsului în Ungaria. Totuși, titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat că a fost realizată o retestare în conformitate cu specificațiile produsului finit convenite în cursul procedurii de recunoaștere reciprocă și s-a stabilit că loturile de vaccin sunt conforme cu acestea. Titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat că viitoare loturi destinate pieței UE vor fi produse pe baza unor ținte cu formulare fixă și vor fi controlate în conformitate cu specificațiile produsului finit convenite în cursul procedurii de recunoaștere reciprocă. De asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat clarificări în legătură cu unele date contradictorii rezultate dintr-o analiză comparativă a protocoalelor loturilor pentru cele două vaccinuri.

În concluzie, CVMP a fost de acord că titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat dovezi satisfăcătoare conform cărora Coglapix este fabricat și testat la un standard de calitate acceptabil în ceea ce privește testarea puterii imunogene a lotului și, în consecință, apariția semnelor clinice este corelată cu prezența leziunilor pulmonare.

Eficacitatea vaccinului în condiții concrete de utilizare

Din studiile de laborator privind eficacitatea au rezultat puține dovezi sau deloc cu privire la măsurarea impactului vaccinării asupra sporului în greutate. Rezultatele obținute în 3 din cele 5 studii efectuate pentru cele două serotipuri, 1 și 2, au fost lipsite de semnificație. Studiile de teren nu au confirmat

rezultatele obținute în condiții de laborator și au existat motive de îngrijorare cu privire la beneficiile vaccinului în condiții concrete de utilizare.

Prin urmare, i s-a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să prezinte o justificare suplimentară a concluziei conform căreia eficacitatea vaccinului în condiții concrete de utilizare a fost demonstrată în mod corespunzător. Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a solicitat, în special, să prezinte dovezi din care să reiasă că reducerea leziunilor pulmonare și a semnelor clinice ar rezulta în pierderi reduse în greutate la animalele care au fost vaccinate, în comparație cu animalele din grupul de control. În plus, i s-a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să explice dacă semnificația rezultatelor (pentru cele două serotipuri 1 și 2) (privind impactul asupra sporului în greutate) demonstrată în cele două studii de laborator este suficientă pentru a ignora lipsa semnificației rezultatelor în cele trei studii de laborator „neseemnificative”.

Titularul autorizației de introducere pe piață a explicat că efectul pozitiv privind semnele clinice și leziunile pulmonare ar duce cel puțin la o protecție parțială împotriva pierderilor în greutate din cauza infecțiilor cu *A. pleuropneumoniae*. Totuși, titularul autorizației de introducere pe piață a clarificat faptul că eficacitatea pe teren a fost demonstrată doar parțial, iar lipsa informațiilor relevante ar putea fi reflectată în rezumatul caracteristicilor produsului.

A fost inclusă o propoziție la punctul 5 „Proprietăți imunologice” din rezumatul caracteristicilor produsului pentru a reflecta lipsa datelor din studiile de teren. „Eficacitatea a fost demonstrată în laborator, însă nu și în condiții de teren”. De asemenea, s-a considerat că indicația este acceptabilă ținând cont de utilizarea preconizată pentru vaccin și de datele existente obținute din studiile de laborator.

Durata imunității

Pe baza evaluării eficacității globale a vaccinului Coglapix, s-a stabilit că durata imunității pentru ambele serotipuri (1 și 2) este de până la 16 săptămâni după vaccinare, în conformitate cu rezultatele studiilor de provocare relevante efectuate la 16 și 24 de săptămâni.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Evaluarea beneficiului

Coglapix este destinat imunizării active a porcilor împotriva pleuropneumoniei cauzate de serotipurile 1 și 2 ale *A. pleuropneumoniae*. Vaccinarea porcilor reduce semnele clinice și leziunile asociate cu boala, reducând astfel necesitatea tratamentului antimicrobian și crescând gama opțiunilor de tratament profilactic împotriva pneumoniei cauzate de serotipurile 1 și 2 ale *A. pleuropneumoniae*. Se preconizează că porcii vaccinați sănătoși vor avea rate de creștere mai bune, deși acest lucru nu a fost demonstrat în condiții de teren.

Evaluarea riscurilor

Calitatea și siguranța nu au fost evaluate în cadrul acestei proceduri de sesizare, întrucât statul membru de referință nu a semnalat niciun motiv de îngrijorare.

Prezenta sesizare a fost înaintată din cauza motivelor de îngrijorare privind eficacitatea globală a vaccinului. În urma vaccinării porcilor cu Coglapix, în studiile de laborator privind eficacitatea s-a demonstrat reducerea semnelor clinice și a leziunilor pulmonare asociate cu boala, cu toate că persistă mai multe motive de îngrijorare cu privire la semnificația statistică a rezultatelor. Prin urmare, punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect trebuie modificate pentru a reflecta această concluzie (vezi anexa III).

Evaluarea raportului beneficiu-risc

A fost evaluat motivul de îngrijorare privind eficacitatea globală a vaccinului și s-a concluzionat că este de așteptat ca Coglapix să fie eficace în imunizarea porcilor ca instrument util pentru controlul pleuropneumoniei cauzate de serotipurile 1 și 2 ale *A. pleuropneumoniae*, prin reducerea semnelor clinice și a leziunilor pulmonare asociate cu boala.

Concluzii privind raportul beneficiu-risc

Pe baza datelor prezentate în legătură cu motivele de îngrijorare notificate pentru această procedură de sesizare, raportul beneficiu-risc se consideră a fi favorabil. CVMP a concluzionat că motivele de îngrijorare exprimate de Italia nu trebuie să prevină acordarea autorizațiilor de introducere pe piață Coglapix și a recomandat modificări ale punctelor relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului (vezi anexa III).

Motivele acordării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Coglapix suspensie injectabilă pentru porcine

După analizarea tuturor datelor prezentate, CVMP a concluzionat că:

- Prezenta sesizare a fost înaintată din cauza motivelor de îngrijorare privind eficacitatea globală a vaccinului. Coglapix este destinat imunizării active a porcilor ca instrument util pentru controlul pleuropneumoniei cauzate de serotipurile 1 și 2 ale *A. pleuropneumoniae*, iar reducerea semnelor clinice și a leziunilor pulmonare asociate cu boala au fost demonstrate în studiile de laborator.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar menționate în anexa I, cu modificările Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului statului membru de referință. Punctele modificate din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospectul statului membru de referință sunt prevăzute în anexa III.

Anexa III

Amendamente la secțiunile relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospect

Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Etichetarea și prospectul valabil, sunt versiunile finale obținute în cursul procedurii Grupului de Coordonare cu următoarele amendamente:

Adăugați textul următor la secțiunile relevante din informațiile despre produs:

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

4.2 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru imunizarea activă a suinelor ca un ajutor în controlul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serotipurile 1 și 2, prin reducerea semnelor clinice și leziunilor pulmonare asociate acestei boli.

Instalarea imunității: 21 zile după a doua vaccinare.

Durata imunității: 16 săptămâni după a doua vaccinare.

5. PROPRIETĂȚI IMUNOLOGICE

Grup farmacoterapeutic: vaccinuri împotriva *Actinobacillus/Haemophilus*.

Cod ATC: QI09AB07

Vaccinul conține bacterii inactivate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Cantitatea totală este de 20 x 10⁹ germeni inactivați per doză.

Tulpina NT3 aparține serotipului 1, exprimând ApxI în timp ce tulpinile SzII, PO, U3 și B4 aparțin serotipului 2, exprimând ApxIII. Toate tulpinile manifestă de asemenea ApxII.

Porcii vaccinați dezvoltă imunitate împotriva bolii cauzată de serotipurile 1 sau 2 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Eficacitatea a fost demonstrată în condiții de laborator dar nu și de teren.

.....

Prospect:

4. INDICAȚII

Pentru imunizarea activă a suinelor ca un ajutor în controlul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serotipurile 1 și 2, prin reducerea semnelor clinice și leziunilor pulmonare asociate acestei boli.

Instalarea imunității: 21 zile după a doua vaccinare.

Durata imunității: 16 săptămâni după a doua vaccinare.

15. ALTE INFORMAȚII

Grup farmacoterapeutic: vaccinuri împotriva *Actinobacillus/Haemophilus*.

Cod ATC: QI09AB07

Vaccinul conține bacterii inactivate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Cantitatea totală este de 20 x 10⁹ germeni inactivați per doză.

Tulpina NT3 aparține serotipului 1, exprimând ApxI în timp ce tulpinile SzII, PO, U3 și B4 aparțin serotipului 2, exprimând ApxIII. Toate tulpinile manifestă de asemenea ApxII.

Porcii vaccinați dezvoltă imunitate împotriva bolii cauzată de serotipurile 1 sau 2 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Eficacitatea a fost demonstrată în condiții de laborator dar nu și de teren.

.....