

Annex I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti veterinarskih medicinskih produktov, vrst živali, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravili v državah članicah

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmaceutvska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Avstrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Belgija	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Bolgarija	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bolgarija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmaceutska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Hrvaška	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Ciper	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Češka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovaška	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Estonija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne FRANCIJA	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Finska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Nemčija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Nemčija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmaceutvska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Grčija	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grčija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Madžarska	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Madžarska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Islandija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Irska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Latvija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmaceutska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Nizozemska	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nizozemska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Polska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Portugalska	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugalska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Romunija	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Romunija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Slovaška	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovaška	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Država članica (EU/EEA)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime produkta	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pot uporabe
Slovenija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Švedska	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Švedska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija
Velika Britanija	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Velika Britanija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (sev NT3) in <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sev PO, U3, B4, SZ II) izraža ApxI toksoid min. 28.9 ELISA enot/ml* ApxII toksoid min. 16.7 ELISA enot/ml ApxIII toksoid min. 6.8 ELISA enot/ml * Elisa enot/ml izračunan serološki titer v serumu imuniziranih kuncev	Raztopina za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna injekcija

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Coglapix suspenzija za injiciranje za prašiče

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Coglapix suspenzija za injiciranje za prašiče (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

Zdravilo Coglapix suspenzija za injiciranje za prašiče (v nadaljevanju „Coglapix“) je inaktivirano bakterijsko cepivo proti prašičji aktinobacilozi. Cepivo vsebuje pet s formaldehidom inaktiviranih sevov bacila *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sevi spadajo v skupini serotipov 1 ali 2. Cepivo je na voljo v vsebnikih z več odmerki suspenzije za injiciranje, ki vsebuje adjuvans na podlagi aluminijevega hidroksida. Cepivo je namenjeno aktivni imunizaciji prašičev proti plevropnevmoniji, ki jo povzročajo serotipi 1 in 2 *A. pleuropneumoniae*, s čimer se zmanjšajo klinični znaki in pljučne lezije, povezani s to boleznijo. Razpored cepljenja je 2 odmerka, ki se dajeta živalim, starim 7 tednov in več, v presledku 3 tednov med odmerkoma. Imunost se razvije 21 dni po drugem cepljenju. Trajanje imunosti je 16 dni po drugem cepljenju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., je predložil vlogo za medsebojno priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo izdano na Madžarskem, skladno s členom 32 Direktive 2001/82/ES. Pri postopku z medsebojnim priznavanjem je bila Madžarska referenčna država članica, Avstrija, Belgija, Bolgarija, Hrvaška, Ciper, Češka republika, Estonija, Finska, Nemčija, Grčija, Islandija, Irska, Italija, Latvija, Litva, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Švedska in Združeno kraljestvo pa zadevne države članice.

Med postopkom z medsebojnim priznavanjem je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zmanjšal prvotno indikacijo s štirih kliničnih parametrov (klinični znaki, izgube, pljučne lezije in okužba, povezana z boleznijo) na samo dva, tj. zmanjšanje kliničnih znakov in pljučnih lezij (ki sta vključena v Evropsko farmakopejo (Ph. Eur.) Monografija 04/2013:1360, Cepiva proti prašičji aktinobacilozi (inaktivirana)).

Med postopkom z medsebojnim priznavanjem je Italija, zadevna država članica, menila, da lahko zdravilo Coglapix predstavlja morebitno resno tveganje za zdravje živali. Italija je izpostavila predvsem, da i) povezava med zmanjšanjem pljučnih lezij in zmanjšanjem kliničnih znakov ni bila zadostno dokazana, ii) korist cepiva pri praktičnih pogojih uporabe (tj. zmanjšanje pljučnih lezij in kliničnih znakov je povzročilo zmanjšanje izgube telesne mase pri cepljenih živalih) ni bila dokazana in iii) so med študijami imunosti pridobili neskladne rezultate. Ta vprašanja so ostala nerazrešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil predložen Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Ker pa so vprašanja, ki jih je izpostavila Italija, ostala nerazrešena, zadevne države članice niso uspele doseči soglasja v zvezi z učinkovitostjo zdravila Coglapix, zato je bila zadeva dne 24. oktobra 2014 predložena odboru CVMP v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES.

Odbor CVMP so prosili, naj pretehta vse razpoložljive podatke, ki podpirajo učinkovitost zdravila Coglapix, in razišči, ali lahko zdravilo predstavlja morebitno resno tveganje za zdravje živali.

2. Ocena predloženih podatkov

Podatki o učinkovitosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo trditvam o učinkovitosti predložil podatke iz 12 laboratorijskih študij in 3 terenskih študij. Za dokazovanje imunogenosti cepiva so izvedli šest laboratorijskih študij učinkovitosti s sprejemljivim standardom in načrtom, ki so pokazale pojav in trajanje imunosti ter so bile skladne z merili monografije Ph. Eur.) 04/2013:1360. Imetnik dovoljenja

za promet z zdravilom je izvedel 2 študiji, s katerima je ocenil pojav imunosti, in 4 študije, s katerimi je ocenil trajanje imunosti ter pri tem uporabil ustrezne provokacijske seve za serotipe (1 in 2) *A. pleuropneumoniae*, vključene v cepivo. V teh študijah so pokazali, da so imele cepljene živali manjšo pojavnost značilnih kliničnih znakov (dispneje, kašlja in bruhanja) in pljučnih lezij zaradi prašičje plevropnevmonije, povezane z okužbo z mikroorganizmom, v primerjavi s kontrolnimi skupinami.

Predloženih je bilo tudi šest dodatnih laboratorijskih študij, vendar so bile te opravljene za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Coglapix v državi zunaj EU in nekateri njihovi elementi niso izpolnjevali meril monografije Ph. Eur.) 1360. Glavna razlika v teh študijah je bila uporaba serije cepiva, ki je imela večjo vsebnost antigena, kot je najmanjša vsebnost, predlagana za trg v EU.

Pri treh terenskih študijah niso opazili nobenih pomembnih razlik v deležu umrljivosti in rezultatu pljučnih lezij med cepljenimi in kontrolnimi skupinami, vendar pa je bila stopnja terenske provokacije z *A. pleuropneumoniae* v eni pomembni terenski študiji majhna.

Zmanjšanje indikacije na dva klinična parametra je zahtevalo dodatne dokaze o pomembnosti teh dveh preostalih parametrov učinkovitosti med cepljenimi in kontrolnimi skupinami. Čeprav so upoštevali utemeljitve, ki jih je glede kompleksnosti tematike in tehničnih težav predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, se je pojavilo veliko vprašanje, ali je parameter, za katerega so pokazali pomembnost v eni zadevni študiji, zadosten za izbris nepomembnosti istih parametrov v „nepomembni“ študiji. Podatki o prodaji na trgu v zadnjih 15 letih, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, niso bili zadostni, da bi podprli te trditve. Tudi podatki, zbrani med redno posodobljenimi poročili o varnosti zdravila, so bili samo podporni in niso podkrepili trditve. Na podlagi teh opažanj so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili, če lahko dokaže, da je pomembnost, ki so jo pokazali za klinične znake pri nekaterih laboratorijskih študijah učinkovitosti, zadostna, da prevlada nad nepomembnostjo istega parametra v „nepomembnih“ laboratorijskih študijah učinkovitosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot podporo trditvam o učinkovitosti predstavil rezultate vseh laboratorijskih študij. Predložil je tudi pregled statističnih analiz za dokazovanje pomembnih razlik med cepljenimi in kontrolnimi živalmi glede na zmanjšanje kliničnih znakov in pljučnih lezij. Prav tako je obravnaval velike pomisleke glede kompleksnega značaja okužb z *A. pleuropneumoniae* in skladnost z zahtevami Evropske farmakopeje. Posebno pozornost so namenili uporabi kombinirane analize z omejenim številom živali za velikost vzorca in uporabi globalnih kliničnih rezultatov kot merilu za primarni parameter učinkovitosti. Odbor CVMP se je strinjal, da so skupni rezultati vseh laboratorijskih študijah za učinkovitost cepiva podprli zmanjšanje pljučnih lezij in kliničnih znakov, čeprav pojavnost značilnih kliničnih znakov in pljučnih lezij ni bila pomembno manjša pri cepivih v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo je treba zato spremeniti, tako da bodo jasno odražala to ugotovitev.

Povezava med zmanjšanjem pljučnih lezij in zmanjšanjem kliničnih znakov

Čeprav je pozitivna povezava med zmanjšanjem pljučnih lezij in zmanjšanjem kliničnih znakov, ki je posledica cepljenja, pričakovana, ni bilo mogoče oceniti obsežnosti te povezave. Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so zaprosili za pisno potrditev, da je bila opravljena statistična analiza z rezultati zadevnih študij, in predložitev jamstva, da je bila uporabljena metoda za analizo podatkov ustrezna, ter metaanalize vseh rezultatov, pridobljenih iz različnih študijah, če je to mogoče.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da je statistične analize za ugotavljanje povezave med zmanjšanjem pljučnih lezij in zmanjšanjem kliničnih znakov izvedel z rezultati vseh zadevnih študij (tj. 12 provokacijskih študij, 6 za vsak serotip). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil, da je za analizo podatkov uporabil sklepno statistiko, in obravnaval pomembnost uporabljene

metode. Poleg tega je potrdil, da je uporabil standardizacijo spremenljivk. Podrobnosti statistike je predložil za posamezne serotipe, da bi podprl obsežnost pozitivne povezave med zadevnima meriloma. Ker je bil v vseh primerih koeficient povezave zelo pomemben, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sklenil, da je izjemno neverjetno, da je opažena povezava med kliničnimi rezultati in rezultati za pljučne lezije le naključna. Vrednost p je bila manjša od 0,0001, kar pomeni, da je možnost lažno pozitivne povezave manjša od 0,01 %. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da je predložil metaanalizo vseh rezultatov, pridobljenih iz različnih študijah.

Pri ocenjevanju rezultatov študij učinkovitosti so odkrili novo vprašanje, povezano z doslednostjo serij cepiva, ki so jih uporabljali v teh preskušanjih. Predlagali so, da je spremenljivost opaženih rezultatov v študijah učinkovitosti povezana s kakovostjo serij cepiva, ki so bile uporabljene v preskušanjih, pri čemer so bile prešibke serije formulirane z nezadostno vsebnostjo antigena. Poleg tega je bila vprašljiva formulacija končnega zdravila glede na vsebnost antigena ali dodatnih sestavin.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da so bile serije izdelane skladno z doslednim procesom izdelave, ki je skladen s standardi dobre proizvodne prakse (DPP) EU, in da je njihova kakovost za uporabo v preskušanjih učinkovitosti zadostna. Kot dodatek k odgovoru je predložil protokola sproščanja dveh serij, ki sta pokazala dosledno ciljno formulacijo na podlagi števila mikroorganizmov. Ti seriji je testiral skladno z zahtevami, ki so veljale ob prvi odobritvi zdravila na Madžarskem. Vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom potrdil, da je izvedel ponovno testiranje skladno s specifikacijami za končno zdravilo, ki so jih odobrili med postopkom z medsebojnim priznavanjem, in da je ugotovil, da so bile serije cepiva skladne z njimi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da bo prihodnje komercialne serije za trg EU izdeloval na podlagi fiksnih formulacijskih ciljev in jih kontroliral skladno s specifikacijami za končno zdravilo, določenimi med postopkom z medsebojnim priznavanjem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi pojasnitev nekaterih protislovnih podatkov, ki jih je pridobil pri primerjalni analizi protokolov za serije obeh cepiv.

Na koncu se je odbor CVMP strinjal, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil zadovoljive dokaze, da se zdravilo Coglapix izdeluje in testira skladno s sprejemljivim kakovostnim standardom za test moči serije in da je pojav kliničnih znakov posledično povezan s prisotnostjo pljučnih lezij.

Učinkovitost cepiva pri praktičnih pogojih uporabe

V razpoložljivih laboratorijskih študijah učinkovitosti je bilo malo dokazov (če sploh) glede meritev vpliva cepiva na pridobivanje telesne mase. V 3 študijah od 5, ki so jih izvedli za oba serotipa, 1 in 2, so pridobili nepomembne rezultate. Terenska preskušanja niso podprla rezultatov, ki so jih pridobili pri laboratorijskih pogojih, zato so se pojavili pomisleki glede koristi cepiva pri praktičnih pogojih uporabe.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so zato zaprosili za dodatno podporo sklepa, da je bila učinkovitost cepiva pri praktičnih pogojih uporabe zadostno dokazana. Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so zaprosili predvsem za dokaze, da bo zmanjšanje pljučnih lezij in kliničnih znakov povzročilo manjšo izgubo telesne mase pri cepljenih živalih v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Poleg tega so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili, naj razloži, ali je pomembnost (za serotipa 1 in 2) rezultatov (glede vpliva na pridobivanje telesne mase), ki so jo pokazali v dveh laboratorijskih študijah, zadostna za izbris nepomembnosti rezultatov iz treh „nepomembnih“ laboratorijskih študij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razložil, da pozitiven učinek na klinične znake in pljučne lezije vsaj delno ščiti pred izgubo pridobljene telesne mase zaradi okužb z *A. pleuropneumoniae*. Vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pojasnil, da so učinkovitost na terenu dokazali samo delno in da je mogoče pomanjkanje zadevnih podatkov navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Poglavju 5 Imunološke lastnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila so dodali stavek, ki odraža pomanjkanje podatkov iz terenskih preskušanj. „Učinkovitost so dokazali pri laboratorijskih pogojih, vendar ne tudi na terenu.“ Prav tako menijo, da je indikacija sprejemljiva, če se upoštevajo predvidena uporaba cepiva in obstoječi podatki iz laboratorijskih študij.

Trajanje imunosti

Na podlagi ocene splošne učinkovitosti cepiva Coglapix so dokazali, da imunost proti obema serotipoma (1 in 2) traja do 16 tednov po cepljenju, pri čemer so upoštevali rezultate zadevnih provokacijskih študij, izvedenih po 16 in 24 tednih.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Zdravilo Coglapix je namenjeno aktivni imunizaciji prašičev proti plevropnevmoniji, ki jo povzročata serotipa 1 in 2 *A. pleuropneumoniae*. Cepljenje prašičev zmanjša klinične znake in pljučne lezije, povezane z boleznijo, kar posledično zmanjša potrebo po zdravljenju z antibiotiki in povečanju obsega razpoložljivih možnosti profilaktičnega zdravljenja proti pljučnici, ki jo povzročata serotipa 1 in 2 *A. pleuropneumoniae*. Pri bolj zdravih cepljenih prašičih je pričakovati hitrejšo rast, čeprav tega niso dokazali pri pogojih na terenu.

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku niso ocenjevali kakovosti in varnosti, saj referenčna država članica ni priglasila nobenega pomisleka.

Ta napotitveni postopek je bil sprožen zaradi zadržkov v zvezi s splošno učinkovitostjo cepiva. Po cepljenju prašičev z zdravilom Coglapix so v laboratorijskih študijah učinkovitosti dokazali zmanjšanje kliničnih znakov in pljučnih lezij, povezanih s to boleznijo, čeprav so še vedno prisotni pomisleki glede statistične pomembnosti rezultatov. Zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo je treba zato spremeniti, tako da bodo odražala to ugotovitev (glejte Prilogo III).

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocenili so pomislek glede splošne učinkovitosti cepiva in sklenili, da je pričakovati, da bo zdravilo Coglapix učinkovito pri imunizaciji prašičev, kar bo pomagalo nadzorovati plevropnevmonijo, ki jo povzročata serotipa 1 in 2 *A. pleuropneumoniae*, saj omogoča zmanjšanje kliničnih znakov in pljučnih lezij, povezanih z boleznijo.

Zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Na podlagi podatkov, predstavljenih v povezavi s pomisleki pri tem napotitvenem postopku, je razmerje med tveganji in koristmi ugodno. Odbor CVMP je menil, da pomisleki Italije ne bi smeli preprečiti izdaje dovoljenj za promet z zdravilom Coglapix, in priporočil spremembe v zadevnih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo (glejte Prilogo III).

Podlaga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Coglapix suspenzija za injiciranje za prašiče

Ob upoštevanju vseh predloženih podatkov je odbor CVMP zaključil naslednje:

- Ta napotitveni postopek je bil sprožen zaradi zadržkov v zvezi s splošno učinkovitostjo cepiva. Zdravilo Coglapix je namenjeno aktivni imunizaciji prašičev kot pomoč pri nadzoru

plevropnevmonije, ki jo povzročajo serotipi 1 in 2 A. pleuropneumoniae, zmanjšanje kliničnih znakov ter pljučnih lezij, povezanih s to boleznijo, pa so dokazali v laboratorijskih študijah.

Odbor CVMP je zato priporočil izdajo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v Prilogi I, skupaj s spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo referenčne države članice. Spremenjeni poglavji povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo referenčne države članice sta navedeni v Prilogi III.

Dodatek III

Spremembe v ustreznih poglavjih Povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, dogovorjene med postopkom koordinacijske skupine, z naslednjimi spremembami:

Dodajte naslednje besedilo v ustrezne dele informacij o produktu:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Za aktivno imunizacijo prašičev kot pomoč pri nadzoru pleuropnevmonije povzročene z *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotip 1 in 2, z zmanjšanjem kliničnih znakov in poškodb pljuč, povezanih z boleznijo.

Začetek imunosti: 21 dni po drugem cepljenju

Trajanje imunosti: 16 tednov po drugem cepljenju

5. IMUNOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: *Actinobacillus/Haemophilus cepivo*.

oznaka ATC vet: QI09AB07

Cepivo vsebuje inaktivirano bakterijo *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Totalna količina je 20×10^9 inaktiviranih bakterij na odmerek.

Sev NT3 pripada serotipu 1 in izraža ApxI, medtem ko sevi SzII, PO, U3 in B4 pripadajo serotipu 2 in izražajo ApxIII. Vsi sevi izražajo tudi ApxII.

Cepljeni prašiči razvijejo aktivno imunost proti boleznim povzročenim s serotipi 1 ali 2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Učinkovitost je bila dokazana z laboratorijskimi študijami, a ne na terenu.

.....

Navodilo za uporabo:

4. INDIKACIJE

Za aktivno imunizacijo prašičev kot pomoč pri nadzoru pleuropnevmonije povzročene z *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotip 1 in 2, z zmanjšanjem kliničnih znakov in poškodb pljuč, povezanih z boleznijo.

Začetek imunosti: 21 dni po drugem cepljenju

Trajanje imunosti: 16 tednov po drugem cepljenju

15. DRUGE INFORMACIJE

Farmakoterapevtska skupina: *Actinobacillus/Haemophilus cepivo*.

oznaka ATC vet: QI09AB07

Cepivo vsebuje inaktivirano bakterijo *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Totalna količina je 20×10^9 inaktiviranih bakterij na odmerek.

Sev NT3 pripada serotipu 1 in izraža ApxI, medtem ko sevi SzII, PO, U3 in B4 pripadajo serotipu 2 in izražajo ApxIII. Vsi sevi izražajo tudi ApxII.

Cepljeni prašiči razvijejo aktivno imunost proti boleznim povzročenim s serotipi 1 ali 2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Učinkovitost je bila dokazana z laboratorijskimi študijami, a ne na terenu.

.....