

## Annex I

Förteckning över namn, läkemedelsform, styrkor på den veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringsätt, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna.

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Österrike	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Belgien	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgarien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Kroatien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Cypern	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Tjeckien	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne FRANKRIKE	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Tyskland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Grekland	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grekland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Ungern	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungern	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Irland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Lettland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Litauen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Nederländerna	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nederländerna	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
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> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Rumänien	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumänien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Slovakien	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Slovenien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrike	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApxI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApxII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion



Medlemsstat (EU/EEA)	Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Sverige	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sverige	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion
Storbritannien	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Storbritannien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (stam NT3) and <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (stam PO, U3, B4, SZ II) som uttrycker ApXI toxoid min. 28,9 ELISA enheter/ml* ApXII toxoid min. 16,7 ELISA enheter/ml ApXIII toxoid min. 6,8 ELISA enheter/ml * Elisa enheter/ml serologisk titer hos immuniserade kaniner	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär injektion

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av godkännandet för försäljning av Coglapix injektionsvätska, suspension, för svin**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Coglapix injektionsvätska, suspension, för svin (se bilaga I)

## 1. Inledning

Coglapix injektionsvätska, suspension, för svin (nedan kallat "Coglapix") är ett inaktiverat bakteriellt vaccin mot aktinos (strålsvamp) hos svin. Vaccinet innehåller fem formalin-inaktiverade stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Stammarna tillhör grupperna serotyp 1 eller serotyp 2. Vaccinet levereras i flerdosbehållare som en injektionsvätska, suspension, innehållande ett aluminiumhydroxid-baserat adjuvans. Vaccinet är avsett för aktiv immunisering av svin mot pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* serotyper 1 och 2, för att minska de kliniska tecknen och lunglesionerna förknippade med sjukdomen. Vaccinationsprogrammet består av 2 doser som ges till djur från 7 veckors ålder med ett intervall av 3 veckor mellan doserna. Immunitetens start är 21 dagar efter den andra vaccinationen. Immunitetens längd är 16 veckor efter den andra vaccinationen.

Innehavaren av godkännande för försäljning, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., lämnade in en ansökan om ömsesidigt erkännande av godkännandet för försäljning som beviljades av Ungern i enlighet med artikel 32 i direktiv 2001/82/EG. Vid förfarandet för ömsesidigt erkännande agerade Ungern referensmedlemsstat och Belgien, Bulgarien, Cypern, Estland, Finland, Grekland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland och Österrike var berörda medlemsstater.

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande reducerade innehavaren av godkännande för försäljning den ursprungliga indikationen från fyra kliniska parametrar (kliniska tecken, förluster, lunglesioner och infektion i samband med sjukdomen) till bara två, dvs. minskade kliniska tecken och lunglesioner (varav båda ingår i Europeiska farmakopén (Ph. Eur.) Monografi 04/2013:1360, "Porcine Actinobacillosis Vaccines (inactivated)").

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande fann Italien, som berörd medlemsstat, att Coglapix kan utgöra en potentiellt allvarlig risk för djurs hälsa. I synnerhet ansåg Italien att (i) sambandet mellan minskade lunglesioner och minskade kliniska tecken inte var tillräckligt påvisat; att (ii) nyttan med vaccinet under praktiska användningsförhållanden (dvs. minskade lunglesioner och kliniska tecken som leder till minskad viktnedgång hos vaccinerade djur) inte var påvisad och att (iii) ej samstämmiga resultat erhållits från studier av immunitetens längd. Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes en hänskjutning i enlighet med artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – veterinärmedicinska läkemedel (CMD(v)). Eftersom de frågor som tagits upp av Italien förblev olösta lyckades inte de berörda medlemsstaterna nå en överenskommelse beträffande effekten av Coglapix, och ärendet hänsköts därför till CVMP den 24 oktober 2014 i enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG.

CVMP ombads överväga de tillgängliga uppgifterna till stöd för effekten av Coglapix och att avgöra om det veterinärmedicinska läkemedlet utgör en potentiellt allvarlig risk för djurs hälsa.

## 2. Bedömning av inlämnade data

### Effektdata

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in data från 12 laboratoriestudier och 3 fältstudier till stöd för påståendet om effekt. För att påvisa vaccinets immunogenitet genomfördes sex laboratoriestudier av effekten med godkänd standard och utformning för att fastställa immunitetens

start och längd och uppfylla kriterierna i Ph. Eur. Monografi 04/2013:1360. Innehavaren av godkännande för försäljning utförde två studier för att utvärdera immunitetens start och fyra studier för att utvärdera dess längd, med hjälp av lämpliga provokationsstammar för båda serotyperna (1 och 2) av *A. pleuropneumoniae* inräknat vaccinet. I dessa studier uppvisade vaccinerade djur en lägre incidens av de typiska kliniska tecknen (dyspné, hosta och kräkning) och lunglesionerna av pleuropneumoni hos svin som förknippas med infektion av mikroorganism jämfört med kontroldjuren.

Sex ytterligare laboratoriestudier lämnades även in, men dessa studier utfördes för godkännandet för försäljning av Coglaxin i ett land utanför EU och uppfyllde i vissa delar inte kriterierna i Ph. Eur. Monografi 1360. Den främsta skillnaden var att den vaccintillverkningsgrad som användes i dessa studier innehöll mer antigen än det lägsta innehåll som föreslagits för EU-marknaden.

Vad gäller de tre fältstudierna sågs inga signifikanta skillnader i poäng för dödlighetsfrekvensen och lunglesionerna mellan vaccinerad grupp och kontrollgrupp, men nivån av fältprovokationen från *A. pleuropneumoniae* i den enda signifikanta fältstudien var låg.

För att reducera indikationen till två kliniska parametrar måste signifikansen av dessa två återstående effektparametrar mellan vaccinerade djur och kontroldjur påvisas närmare. Även om motiveringarna från innehavaren av godkännande för försäljning erkänns vad gäller ämnets komplexitet och de påträffade tekniska svårigheterna, väcktes en viktig fråga om huruvida en parameter som visat sig vara signifikant i en relevant studie är tillräcklig för att radera icke-signifikansen av samma parametrar i en "icke-signifikant" studie. Uppgifterna om marknadsförsäljningen under de föregående 15 åren som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ansågs inte tillräckliga för att stödja påståendena. På samma sätt ansågs informationen som samlats in från periodiska säkerhetsrapporter dessutom bara vara understödande utan att styrka påståendena. Baserat på dessa överväganden ombads innehavaren av godkännande för försäljning att visa att den signifikans som uppvisas för kliniska tecken i vissa laboratoriestudier av effekten är tillräcklig för att övervinna icke-signifikansen av samma parameter i "icke-signifikanta" laboratoriestudier av effekten.

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram resultaten från samtliga laboratoriestudier till stöd för påståendena om effekt. En översikt av de statistiska analyserna tillhandahölls också för att visa på signifikanta skillnader mellan vaccinerade djur och kontroldjur vad gäller minskade kliniska tecken och lunglesioner. Större frågor gällande den komplicerade typen av *A. pleuropneumoniae*-infektioner och efterlevnaden av kraven i Europeiska farmakopén togs också upp. Särskild uppmärksamhet ägnades åt användningen av en kombinerad analys med hjälp av ett begränsat antal djur för provstorlek och användningen av globala kliniska poäng för att mäta den primära effektparametern. CVMP enades om att även om incidensen av typiska kliniska tecken och lunglesioner inte var signifikant lägre för vaccinerade djur jämfört med kontroldjur, i samtliga laboratoriestudier av effekten, gav de övergripande resultaten av vaccinets effekt stöd för minskade lunglesioner och kliniska tecken. Därför ska de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln ändras för att tydligt spegla denna slutsats.

### **Samband mellan minskade lunglesioner och minskade kliniska tecken**

Trots att ett positivt samband mellan minskade lunglesioner och minskade kliniska tecken till följd av vaccinationen är förväntad var det inte möjligt att utvärdera storleken på ett sådant samband. Innehavaren av godkännande för försäljning ombads att skriftligen bekräfta att den statistiska analysen utförts med hjälp av resultaten från relevanta studier och att avlämna en försäkran om att den använda dataanalysmetoden var adekvat och om möjligt lämna in en metaanalys av samtliga resultat som erhållits från de olika studierna.

Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att de statistiska analyser som avsåg att fastställa sambandet mellan minskade lunglesioner och minskade kliniska tecken utfördes med hjälp av

resultaten från alla relevanta studier (dvs. 12 provokationsstudier, 6 för varje serotyp). Innehavaren av godkännande för försäljning förtydligade att inferensstatistik användes för dataanalysen och tog upp relevansen av den använda metoden. Dessutom bekräftades det att standardisering av variabler tillämpades. Utförlig statistik tillhandahölls för varje serotyp till stöd för storleken på det positiva förhållandet mellan de två berörda måtten. Eftersom sambandskoefficienten var mycket signifikant i vart och ett av fallen fann innehavaren av godkännande för försäljning det mycket osannolikt att det observerade förhållandet mellan kliniska och lunglesionspoäng bara är slumpmässigt. I synnerhet underskrider p-värdet 0,0001 vilket innebär att sannolikheten för ett falskt positivt samband underskrider 0,01 procent. Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att en metaanalys av samtliga erhållna resultat från de olika studierna har lämnats in.

Vid bedömningen av resultaten av effektstudier väcktes ännu en fråga i förhållande till överensstämmelsen mellan de vaccintillverkningssatser som användes för dessa provningar. Variabiliteten i de observerade resultaten i effektstudierna påstods vara kopplad till kvaliteten på de vaccintillverkningssatser som administrerades i provningarna, med subpotenta tillverkningssatser som beretts med otillräckligt innehåll av antigen. Vidare ifrågasattes beredningen av den färdiga produkten, antingen vad gällde innehållet av antigen eller av ytterligare komponenter.

Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att tillverkningssatserna framställts i en konsekvent tillverkningsprocess i enlighet med EU:s normer för god tillverkningssed och höll en tillräcklig kvalitet för användning vid effektprovningarna. För att komplettera svaret tillhandahölls protokollen för frisläppande av tillverkningssatser för två tillverkningssatser vilka avslöjade överensstämmande målberedning baserat på räkning av bakterier. Dessa tillverkningssatser hade testats i enlighet med de gällande kraven när produkten först godkändes i Ungern. Emellertid bekräftade innehavaren av godkännande för försäljning att ett förnyat test utfördes enligt specifikationerna för den färdiga produkten som avtalats under förfarandet för ömsesidigt erkännande och att vaccinets tillverkningssatser befanns följa dessa. Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att framtida kommersiella tillverkningssatser för EU-marknaden kommer att tillverkas utifrån fasta mål för beredning och kontrolleras i linje med specifikationerna för den färdiga produkten som avtalats under förfarandet för ömsesidigt erkännande. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade även in ett förtydligande vad gäller vissa avvikande data från en komparativ analys av tillverkningsstatsprotokollet till de två vaccinerna.

Sammanfattningsvis fann CVMP att innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in tillfredsställande bevis för att Coglapix tillverkas och testas i enlighet med godtagbara kvalitetsnormer vad gäller testning av tillverkningsstatsens potens, och att de kliniska tecknen därför är kopplade till förekomsten av lunglesioner.

### **Vaccinets effekt under praktiska användningsförhållanden**

I de tillgängliga laboratoriestudierna av effekten fanns få, om alls några, belägg för mätningen av vaccinationens påverkan på viktökning. Icke-signifikanta resultat erhöles i 3 av 5 studier som utfördes för både serotyp 1 och 2. Inga fältstudier har bekräftat de erhållna resultaten under laborieförhållanden och det fanns farhågor över nyttan med vaccinnet under praktiska användningsförhållanden.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads därför lämna in ytterligare stöd för slutsatsen att vaccinets effekt under praktiska användningsförhållanden tillräckligt påvisats. I synnerhet ombads innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in belägg för att de minskade lunglesionerna och kliniska tecknen skulle leda till minskad vikt nedgång hos vaccinerade djur jämfört med kontroldjur. Vidare ombads innehavaren av godkännande för försäljning att kommentera huruvida signifikansen (för både serotyp 1 och 2) av resultaten (vad gäller påverkan på viktökning) som framgick i två

laboratoriestudier är tillräcklig för att radera icke-signifikansen av resultaten i tre "icke-signifikanta" laboratoriestudier.

Innehavaren av godkännande för försäljning förklarade att den positiva effekten på kliniska tecken och lunglesioner åtminstone skulle leda till ett partiellt skydd av viktökningsförluster till följd av *A. pleuropneumoniae*-infektioner. Innehavaren av godkännande för försäljning förtydligade dock att effekten i fält bara delvis påvisats och att bristen på relevant information kan återspeglas i produktresumén.

En mening har tagits med i avsnitt 5 Immunologiska egenskaper i produktresumén för att beakta bristen på data från fältstudier. "Effekt påvisades under laboratorieförhållanden men inte under fältförhållanden". Indikationen anses även vara godtagbar vid beaktande av vaccinets avsedda användning och de befintliga uppgifterna från laboratoriestudierna.

#### **Immunitetens längd:**

Efter att ha bedömt Coglapix-vaccinets övergripande effekt fastställdes immunitetens längd för båda serotyperna (1 och 2) till upp till 16 veckor efter vaccination enligt resultaten av relevanta provokationsstudier utförda vid vecka 16 och 24.

### **3. Bedömning av nytta-riskförhållandet**

#### **Bedömning av nytta**

Coglapix är avsett för aktiv immunisering av svin mot pleuropneumoni som orsakats av *A. pleuropneumoniae* serotyper 1 och 2. Vaccination av svin minskar de kliniska tecknen och lunglesionerna förknippade med sjukdomen, och minskar på så sätt behovet av antimikrobiell behandling och ökar utbudet av tillgängliga profylaktiska behandlingsalternativ mot pneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* serotyper 1 och 2. Friskare vaccinerade svin förväntas ge bättre tillväxttakt, även om detta inte påvisades under fältförhållanden.

#### **Riskbedömning**

Kvalitet och säkerhet bedömdes inte i detta hänskjutningsförfarande, eftersom inga betänkligheter anmäldes av referensmedlemsstaten.

Detta hänskjutningsförfarande väcktes till följd av farhågor över vaccinets övergripande effekt. Efter att svin vaccinerats med Coglapix har minskade kliniska tecken och lunglesioner förknippade med sjukdomen påvisats i laboratoriestudier av effekten, även om vissa farhågor kvarstår avseende resultatens statistiska signifikans. Därför bör de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln ändras för att beakta detta (se bilaga III).

#### **Bedömning av nytta-riskförhållandet**

Farhågorna om vaccinets övergripande effekt har bedömts och slutsatsen dras att Coglapix förväntas vara effektivt vid immunisering av svin som ett hjälpmedel för att kontrollera pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* serotyper 1 och 2, genom att minska de kliniska tecknen och lunglesionerna förknippade med sjukdomen.

#### **Slutsats om nytta-riskförhållandet**

Efter att de framlagda uppgifterna bedömts i förhållande till de farhågor som meddelats för detta hänskjutningsförfarande anses nytta-riskförhållandet vara gynnsamt. CVMP drog slutsatsen att de farhågor som uttryckts av Italien inte bör hindra beviljandet av godkännandena för försäljning av Coglapix och rekommenderade att ändringar införs i de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln (se bilaga III).

## Skäl till beviljande av godkännandena för försäljning av Coglapix injektionsvätska, suspension, för svin

Efter att ha bedömt samtliga inlämnade data drog CVMP följande slutsatser:

- Detta hänskjutningsförfarande väcktes till följd av farhågor över vaccinets övergripande effekt. Coglapix är avsett för aktiv immunisering av svin som ett hjälpmedel för att kontrollera pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* serotyper 1 och 2, och reducering av kliniska tecken och lunglesioner förknippade med sjukdomen har påvisats i laboratoriestudier.

CVMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning beviljas för de veterinärmedicinska läkemedlen i bilaga I med ändringar i referensmedlemsstatens produktresumé och bipacksedel. De ändrade avsnitten i referensmedlemsstatens produktresumé och bipacksedel finns i bilaga III.

## **Annex III**

### **Ändringar i de relevanta avsnitten i produktresumé och bipacksedel**



Gällande produktresumé, märkning och bipacksedel är de slutliga versionerna som arbetats fram under koordinationsgruppens procedur, med följande ändringar:

## Lägg till följande text i de relevanta avsnitten i produktinformationen:

### Produktresumé

#### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

För aktiv immunisering av svin som ett hjälpmedel för att kontrollera pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 och 2, genom att minska kliniska symptom och lunglesioner som associeras med sjukdomen.

Immunitetens insättande: 21 dagar efter den andra vaccinationen

Immunitetens varaktighet: 16 veckor efter den andra vaccinationen

### 5. IMMUNOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Actinobacillus/Haemophilus vacciner.

ATCvet-kod: QI09AB07

Vaccinet innehåller inaktiverade *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterier. Den totala mängden är  $20 \times 10^9$  inaktiverade bakterier per dos.

Stam NT3 tillhör serotyp 1, uttrycker Apx1 medan stam SzII, PO, U3 och B4 tillhör serotyp 2, uttrycker ApxIII. Alla stammarna uttrycker även Apx II.

Vaccinerade grisar utvecklar aktiv immunitet mot sjukdom orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 och 2. Effekt visades i laboratoriestudier men inte i fältstudier.

.....

### Bipacksedel:

#### 4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

För aktiv immunisering av svin som ett hjälpmedel för att kontrollera pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 och 2, genom att minska kliniska symptom och lunglesioner som associeras med sjukdomen.

Immunitetens insättande: 21 dagar efter den andra vaccinationen

Immunitetens varaktighet: 16 veckor efter den andra vaccinationen

### 15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Farmakoterapeutisk grupp: Actinobacillus/Haemophilus vaccin.

ATCvet-kod: QI09AB07

Vaccinet innehåller inaktiverade *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterier. Den totala mängden är  $20 \times 10^9$  inaktiverade bakterier per dos.

Stam NT3 tillhör serotyp 1, uttrycker Apx1 medan stam SzII, PO, U3 och B4 tillhör serotyp 2, uttrycker ApxIII. Alla stammarna uttrycker även Apx II.

Vaccinerade grisar utvecklar aktiv immunitet mot sjukdom orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 och 2. Effekt visades i laboratoriestudier men inte i fältstudier.

.....