

ALLEGATO I

**NOMI, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL PRODOTTO MEDICINALE
VETERINARIO, SPECIE ANIMALE, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DOSE
RACCOMANDATA, TEMPO DI SOSPENSIONE, RICHIEDENTE/TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI
MEMBRI**

Stato membro	Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne)
Belgio	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Bulgaria	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Repubblica ceca	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Danimarca	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Estonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Spagna	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Germania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Grecia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Ungheria	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vaccina A.U.V.	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni

Stato membro	Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne)
Irlanda	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Italia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Lettonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Lituania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Paesi Bassi	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Polonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Portogallo	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Romania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Slovacchia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni

Stato membro	Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne)
Slovenia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni
Regno Unito	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizzato per sospensione in acqua potabile	Virus vivo della borsite infettiva, ceppo V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dose	Polli: dai 10 giorni di età	Somministrazione : per via orale in acqua potabile	Una dose dai 10 giorni di età	Zero giorni

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI POULVAC BURSA PLUS

1. Introduzione

Poulvac Bursa Plus è un vaccino vivo contro il virus della borsite infettiva (IBDV), nota anche come malattia di Gumboro. A causa della sua patogenicità residua, il ceppo vaccinale, V877, è classificato come ceppo intermediate plus ed è noto anche come ceppo hot.

Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di polli con livelli di anticorpi materni ≤ 500 unità ELISA, al fine di ridurre la mortalità e le lesioni alla borsa provocate dalla malattia di Gumboro.

Il vaccino dev'essere utilizzato specificamente nel caso di focolai causati da ceppi di IBDV ad alta virulenza (vvIBDV).

Ceppi di campo ad alta virulenza di questo tipo si sono manifestati in Europa dalla fine degli anni '80^{1,2}. Fino alla comparsa di questi ceppi, era prassi comune nella produzione di broiler vaccinare i polli immediatamente prima dell'ovodeposizione per indurre nei pulcini un alto livello di immunità passiva, che li avrebbe protetti fino a un'età in cui l'infezione da IBDV sarebbe stata meno dannosa dal punto di vista dell'immunosoppressione. Allorché i ceppi ipervirulenti sono riusciti a penetrare gli alti livelli di anticorpi di derivazione materna (MDA), è divenuto necessario vaccinare i boiler dopo la nascita.

Il potenziale vantaggio conferito dall'utilizzo di ceppi intermediate plus o hot, come quelli contenuti in Poulvac Bursa Plus, sta nella loro capacità di penetrare livelli più alti di anticorpi di derivazione materna (MDA) rispetto ai ceppi più deboli. Tuttavia si riscontrano alcuni problemi nel valutare l'efficacia della vaccinazione nei broiler commerciali (con MDA) in condizioni di laboratorio; per esempio essi non sono solitamente colpiti da challenge di IBDV ad alta virulenza (vvIBDV), a differenza dei polli SPF (privi di agenti patogeni specifici). I pulcini destinati all'ovodeposizione hanno una maggiore sensibilità clinica rispetto ai broiler².

Per Poulvac Bursa Plus, l'età ottimale di vaccinazione in giorni raccomandata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) dev'essere calcolata utilizzando la formula Kouwenhoven; il target da raggiungere per quanto riguarda i livelli massimi di MDA al momento della vaccinazione è pari a 500 unità ELISA utilizzando i kit in commercio; ma indipendentemente dall'età ottimale calcolata, la vaccinazione di polli di età inferiore ai 10 giorni è sconsigliata.

Durante la procedura di mutuo riconoscimento il Belgio ha manifestato la preoccupazione che il rapporto rischi/benefici di Poulvac Bursa Plus si rivelasse sfavorevole. Il Belgio ha dichiarato infatti che secondo lo studio effettuato dal Richiedente conformemente alla monografia 01/2008:0587 della Farmacopea europea, questo ceppo vaccinale provoca danni considerevoli alla borsa di Fabrizio, con conseguente immunosoppressione. Inoltre, esiste un altro studio che dimostra che questo ceppo vaccinale è, per sua natura intrinseca, immunosoppressivo. Si è ritenuto che la domanda di autorizzazione non abbia adeguatamente affrontato i rischi associati a questa immunosoppressione.

2. Valutazione di Poulvac Bursa Plus

2.1. Sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) ha fornito 5 studi cardine, 7 studi di supporto e 3 studi sul campo per valutare la sicurezza del vaccino.

In quasi tutti gli studi cardine sulla sicurezza (4 su 5) sono state utilizzate le dosi massime di virus al livello minimo di passaggio. Benché si raccomandi la somministrazione orale, sono stati effettuati alcuni studi sulla sicurezza utilizzando la somministrazione intraoculare; questa infatti consente un

¹ Chettle N., Stuart J. C., Wyeth P. J. 1989. Outbreak of virulent infectious bursal disease in East Anglia. *Veterinary Record*, 125:271–272.

² Van den Berg T. P., Gonze M., Meulemans G. 1991. Acute infectious bursal disease in poultry: Isolation and characterization of a highly virulent strain. *Avian Pathology*, 20:133–143.

accurato dosaggio del virus che, secondo quanto dichiarato dal MAH, non è possibile nei pulcini molto piccoli mediante la somministrazione orale.

Dagli studi presentati nella parte del dossier relativa alla sicurezza, si possono trarre le seguenti conclusioni:

- Se somministrata a *polli* SPF con un sovradosaggio di 10 volte, la vaccinazione non produce segni clinici né provoca la mortalità. Benché la monografia 01/2008:0587 della Farmacopea europea non sia direttamente applicabile, è stato dimostrato che il ceppo vaccinale è conforme al contenuto della relativa sezione 2.4.1 “sicurezza”.
- Il vaccino non è conforme alla monografia della Farmacopea europea relativa alla sezione 2.4.2 dal momento che sono state osservate lesioni superiori ai limiti accettabili alla borsa di Fabrizio. La monografia tuttavia riguarda esclusivamente i ceppi classici e si presume che le lesioni alla borsa siano associate ai ceppi vaccinali *intermediate plus*. Si tratta di un rischio accettabile che si associa alla protezione offerta dai vvIBD rispetto ai MDA.
- Per valutare la potenziale immunosoppressione legata alla somministrazione del vaccino, è stato effettuato uno studio conforme alle raccomandazioni della Farmacopea europea (utilizzando polli SPF). I risultati hanno dimostrato che il ceppo vaccinale ha ridotto la risposta sierologica indotta dalla vaccinazione contro il virus della malattia di Newcastle (NDV) osservata nei polli precedentemente vaccinati con Poulvac Bursa Plus. Questa ridotta risposta sierologica alla NDV tuttavia non si è tradotta in una minore protezione clinica da challenge virulenti.
- Per quanto riguarda il livello di lesioni alla borsa osservate nei polli SPF vaccinati con Poulvac Bursa Plus, è stato osservato che i risultati dei test di conferma indipendenti effettuati su Poulvac Bursa Plus dalla Germania e presentati durante l’attuale procedura dimostrano che il livello delle lesioni alla borsa osservate è conforme a quello osservato in seguito alla vaccinazione con prodotti simili già autorizzati in molti Stati membri e quindi ampiamente usati nell’ambito dell’Unione europea.
- Il ceppo vaccinale è in grado di diffondersi nei polli a contatto, ma è assai improbabile che la sua virulenza aumenti.
- Non ci sono rischi né per il consumatore di polli vaccinati, né per l’utilizzatore del vaccino, né per l’ambiente.
- Lo studio sul campo conferma la sicurezza del vaccino.
- Da quando il prodotto è stato autorizzato, l’incidenza dichiarata delle reazioni avverse è zero, a dimostrazione del fatto che il profilo di sicurezza è accettabile.
- Il SPC rispecchia i risultati dei vari studi sulla sicurezza.
- I rapporti di aggiornamento sulla sicurezza del prodotto nel Regno Unito, dove il prodotto è stato autorizzato a partire dal 1998, non hanno rivelato alcun problema per quanto riguarda l’immunosoppressione.
- Benché non si rivendichi alcuna compatibilità, sono stati forniti dati sierologici per dimostrare l’assenza di un’interazione negativa tra Poulvac Bursa Plus e altri vaccini. Dal momento che non è stata richiesta alcuna dichiarazione di compatibilità, si ritiene che siano state fornite informazioni sufficienti per dimostrare l’assenza di un’interazione negativa tra Poulvac Bursa Plus e altri vaccini.
- Questi tipi di prodotto sono da utilizzarsi nei casi specifici in cui vi siano prove di vvIBD e in cui il livello di lesioni alla borsa rappresenti un rischio necessario per ottenere la protezione da vvIBD. Il rischio di lesioni alla borsa e la limitazione dell’immunosoppressione sono chiaramente indicati nel SPC (così come la necessità di limitare l’uso del prodotto ai casi di focolai di ceppi di IBVD ad alta virulenza) e fanno parte della valutazione del rapporto rischi/benefici effettuata dal veterinario al momento in cui decide di utilizzare questo prodotto.

2.2. Efficacia

Il MAH ha fornito 2 studi cardine, 7 studi di supporto e 4 studi sul campo. Studi sull'efficacia sono stati effettuati sia in condizioni di laboratorio, in polli SPF e commerciali con MDA, sia sul campo.

Dagli studi forniti nella parte del dossier relativa all'efficacia, si possono trarre le seguenti conclusioni:

- L'efficacia del vaccino (titolo minimo) è stata dimostrata utilizzando polli SPF dell'età minima raccomandata: in questi animali si è ottenuta la prevenzione della mortalità e la riduzione delle lesioni alla borsa provocate da un vvIBDV. Si è anche dimostrato che l'insorgenza e la durata della protezione sono pari rispettivamente a 14 e 32 giorni.
- Anche l'efficacia del vaccino in presenza di una gamma di titoli di MDA (titolo medio pari a circa 500 unità ELISA come raccomandato) è stata dimostrata in condizioni di laboratorio: è stata dimostrata una sensibile riduzione delle lesioni alla borsa a 14 e 32 giorni dal challenge. Un'analisi dettagliata dei dati forniti ha concluso che Poulvac Bursa Plus è in grado di superare borsiti infettive con titoli ELISA ≥ 500 .
- Poulvac Bursa Plus ha un impatto negativo sulla risposta sierologica indotta dalla vaccinazione contro la NDV. Tuttavia questo effetto non influisce sulla capacità del vaccino contro la malattia di Newcastle di proteggere dal challenge con NDV virulento. L'effetto sulla sierologia si rispecchia adeguatamente nel SPC.
- Sul campo, è stato dimostrato che Poulvac Bursa Plus era in grado di ripristinare la performance perduta in seguito a vvIBD che avessero penetrato la protezione offerta dai vaccini classici contenenti ceppi *mild* o *intermediate*. Questi benefici sono stati dimostrati sul campo, nelle circostanze in cui si intendeva utilizzare il prodotto, e in presenza di livelli MDA che devono necessariamente essere considerati tipici.

2.3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Benefici

In condizioni di laboratorio, è stata dimostrata l'efficacia contro vvIBDV utilizzando polli SPF. Sono state altresì dimostrate la prevenzione della mortalità e la riduzione delle lesioni alla borsa. Si è anche dimostrato che l'insorgenza e la durata della protezione sono pari rispettivamente a 14 e 32 giorni.

L'insorgenza e la durata dell'immunità sono state confermate nei pulcini di broiler commerciali in uno studio di laboratorio simile in presenza di MDA.

I dati degli studi sul campo confermano i benefici della vaccinazione in condizioni pratiche nei siti in cui siano stati registrati continui problemi con vvIBD, per i quali i prodotti intermedi non sono riusciti a controllare il problema vvIBD. Tali studi sono stati condotti in condizioni pratiche, in branchi di polli con livelli di MDA che devono essere necessariamente considerati tipici delle situazioni in cui si utilizzerebbe il prodotto.

Il titolo di penetrazione è stato sostenuto, appoggiando così la raccomandazione d'uso e confermando la capacità del prodotto di superare gli MDA (presenti ai livelli specificati nel SPC): questione che provoca costanti problemi per i vaccini di tipo *intermediate*.

Rischi

Non esistono rischi per l'utilizzatore, né per il consumatore, né per l'ambiente.

Il vaccino ha un effetto negativo sul livello della risposta sierologica alla vaccinazione NDV, ma senza influire in alcun modo sulla capacità del vaccino NDV di indurre una risposta protettiva capace di resistere al challenge con NDV virulento.

Il livello delle lesioni alla borsa osservate nei test di conferma indipendenti di Poulvac Bursa Plus è conforme a quello osservato in seguito alla vaccinazione con prodotti simili già autorizzati in molti Stati membri e utilizzati nell'ambito dell'Unione europea.

Rapporto rischi/benefici

Utilizzando polli SPF, l'efficacia del vaccino è stata ampiamente dimostrata in laboratorio, in misura sufficiente a confermare la prevenzione della mortalità e la riduzione delle lesioni alla borsa provocate da vvIBDV. L'insorgenza e la durata dell'immunità sono state ugualmente confermate in pulcini di broiler commerciali con un simile studio di laboratorio in presenza dei livelli MDA specificati nel SPC. Benché non sia necessario dimostrare una protezione migliore rispetto ai prodotti esistenti, è stato dimostrato sul campo che Poulvac Bursa Plus è capace di ripristinare la performance perduta in seguito a vvIBD che abbiano penetrato la protezione offerta dai vaccini classici contenenti ceppi *mild* o *intermediate*. Questi benefici sono stati dimostrati sul campo, nelle circostanze in cui si intendeva utilizzare il prodotto, e in presenza di livelli MDA che devono necessariamente essere considerati tipici. Quindi i benefici del prodotto sono stati ampiamente dimostrati e qualsiasi rischio associato alla virulenza residua è un rischio riconosciuto che si associa a questo tipo di prodotto, che è raccomandato esclusivamente in un ambiente contaminato da vvIBD. Esistono raccomandazioni e avvertenze sufficienti a garantire che il veterinario possa decidere se il prodotto è adeguato nel caso di un focolaio di vvIBD.

Il rapporto rischi/benefici per il prodotto è ritenuto positivo.

MOTIVI PER RACCOMANDARE IL RILASCIO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

In considerazione di tutti i dati presentati per iscritto il CVMP *ha concluso che:*

- Benché il prodotto non sia conforme alla monografia 01/2008:0587 della Farmacopea europea sui vaccini IBDV classici, in quanto sono state riscontrate lesioni alla borsa e un'interferenza con la risposta sierologica alla NDV, è stato riconosciuto che la conformità con questa monografia non era richiesta poiché il prodotto è stato classificato come ceppo di tipo *intermediate plus*.
- E' stato accettato che l'immunosoppressione osservata era un rischio riconosciuto associato al prodotto, compensato dalla sua dimostrata capacità di offrire protezione da vvIBD in presenza dei livelli di MDA specificati nel SPC.
- Il SPC fornisce informazioni adeguate all'utilizzatore finale, tali da consentirgli un utilizzo adeguato del prodotto, tra cui la raccomandazione di utilizzare il prodotto esclusivamente in presenza di vvIBD.
- I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia forniti dal richiedente sono stati sufficienti a concludere che il rapporto generale rischi/benefici del prodotto sia positivo.

Di conseguenza, il CVMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Poulvac Bursa Plus, per cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono quelli contenuti nell'Allegato III del parere espresso dal CVMP.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA
E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo in vigore sono le versioni finali validate durante la procedura di coordinamento del gruppo.