

ANEXO I

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO VETERINARIO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, ESPECIES ANIMALES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TIEMPO DE
ESPERA Y SOLICITANTE O TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera
República Eslovaca ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM Respiopharm	Suspensión inyectable	<p>Cepas de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> productoras de las toxinas Apx I, ApxII y ApxIII:</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*)</p> <p><i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2,1 \log_2$ (*)</p> <p>(*) Título medio de anticuerpos aglutinantes tras la vacunación en conejos</p>	Cerdos	<p>Intramuscular profunda en la musculatura del cuello.</p> <p><u>Cerdas preñadas:</u> Primovacunación: Primera inyección 4-5 semanas antes de la fecha prevista del parto Segunda inyección al menos 2 semanas antes de la fecha prevista del parto</p> <p>Refuerzo: Una inyección 2-3 semanas antes de cada parto</p> <p><u>Lechones destetados:</u> Primera inyección: A las 6-8 semanas de edad Revacunación: Despues de 14-21 días.</p>	<u>Cerdas preñadas:</u> Dosis de la vacuna: 3 ml <u>Lechones destetados:</u> Dosis de la vacuna: 2 ml.	Cero días.

¹ Autorización de comercialización ya concedida.

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera
España	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM RespiPharm	Suspensión inyectable	<p>Cepas de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> productoras de las toxinas Apx I, ApxII y ApxIII:</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*)</p> <p><i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2,1 \log_2$ (*)</p> <p>(*) Título medio de anticuerpos aglutinantes tras la vacunación en conejos</p>	Cerdos	<p>Intramuscular profunda en la musculatura del cuello.</p> <p><u>Cerdas preñadas:</u> Primovacunación: Primera inyección 4-5 semanas antes de la fecha prevista del parto Segunda inyección al menos 2 semanas antes de la fecha prevista del parto</p> <p>Refuerzo: Una inyección 2-3 semanas antes de cada parto</p> <p><u>Lechones destetados:</u> Primera inyección: A las 6-8 semanas de edad. Revacunación: Después de 14-21 días.</p>	<p><u>Cerdas preñadas:</u> Dosis de la vacuna: 3 ml</p> <p><u>Lechones destetados:</u> Dosis de la vacuna: 2 ml.</p>	Cero días.

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera
Polonia	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM RespiPharm	Suspensión inyectable	<p>Cepas de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> productoras de las toxinas Apx I, ApxII y ApxIII:</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*)</p> <p><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*)</p> <p><i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2,1 \log_2$ (*)</p> <p>(*) Título medio de anticuerpos aglutinantes tras la vacunación en conejos</p>	Cerdos	<p>Intramuscular profunda en la musculatura del cuello.</p> <p><u>Cerdas preñadas:</u> Primovacunación: Primera inyección 4-5 semanas antes de la fecha prevista del parto Segunda inyección al menos 2 semanas antes de la fecha prevista del parto</p> <p>Refuerzo: Una inyección 2-3 semanas antes de cada parto</p> <p><u>Lechones destetados:</u> Primera inyección: A las 6-8 semanas de edad. Revacunación: Despues de 14-21 días.</p>	<u>Cerdas preñadas:</u> Dosis de la vacuna: 3 ml <u>Lechones destetados:</u> Dosis de la vacuna: 2 ml.	Cero días.

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN DE LA CONCESIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN YA CONCEDIDA

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE APPM RESPIPHARM

1. Introducción

APPM Respipharm es una vacuna multicomponente de bacterias enteras inactivadas con formaldehído que contiene tres cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotipos 2, 9 y 11) y una cepa de *Pasteurella multocida* (serotipo A), además de hidróxido de aluminio en gel como adyuvante.

El medicamento está indicado para los cerdos (cerdas y lechones destetados) a partir de las 6 semanas de edad y se usa para inducir la inmunización activa de las cerdas y los lechones frente a la pleuroneumonía causada por el *Actinobacillus pleuropneumoniae* y la infección secundaria por la *Pasteurella multocida*. Se afirma que la inmunidad comienza a los 14 días y que su duración es de 6 meses.

La administración se realiza mediante dos inyecciones intramusculares separadas por un intervalo de 2-3 semanas. Para la inmunización de las cerdas, la primera dosis (3 ml) debe aplicarse 4-5 semanas antes de la fecha prevista del parto y la segunda (3 ml), al menos 2 semanas antes de la fecha prevista del parto. Para la inmunización de los lechones, la primera dosis (2 ml) debe administrarse a las 6-8 semanas de edad y la segunda (2 ml), 14-21 días después.

El producto está autorizado en el Estado miembro de referencia (República Eslovaca) desde hace 7 años. El presente procedimiento de arbitraje se realiza a raíz de una solicitud de reconocimiento mutuo del medicamento en Polonia y España. Al concluir la fase de evaluación del procedimiento, Polonia, como Estado miembro afectado, se mostró dispuesta a conceder la autorización. España planteó una serie de objeciones que culminaron en el actual procedimiento de arbitraje al considerar que la autorización de este medicamento veterinario podía suponer un posible riesgo grave para la salud del ser humano y los animales o para el medio ambiente en virtud de una serie de dudas acerca de su calidad y su eficacia.

En resumen, se expresó cierta preocupación por la composición de la vacuna, pues los serotipos del *Actinobacillus pleuropneumoniae* (2, 9 y 11) no se corresponden con la situación epizoológica de España, donde los serotipos más prevalentes son 2, 4 y 7. Además, España consideró que no se había justificado suficientemente la inclusión de serotipos diferentes del *A. pleuropneumoniae* y la *P. multocida* en la misma vacuna. Además de estos aspectos relacionados con la calidad, España también consideró que la concentración permitida de formaldehído residual era demasiado alta. Debido a las dudas relativas a la correlación existente entre la respuesta serológica frente a la *P. multocida* y la protección, España considera que, dada la falta de correlación, tampoco está demostrada la correlación entre el ensayo de eficacia en el conejo y la eficacia de este antígeno en el cerdo. En consecuencia, preocupaba que no pudiera garantizarse la uniformidad entre los lotes.

Las dudas respecto a la eficacia del *A. pleuropneumoniae* (APP) hacían referencia a la falta de confirmación de las toxinas Apx en el producto terminado y a la ausencia de estudios específicos de provocación con el serotipo 11. Además, se consideró que los estudios de campo eran insuficientes y no aportaban una confirmación directa de la presencia de APP o de una correcta vigilancia de los signos clínicos y demás parámetros de eficacia. La falta de datos convincentes que avalaran la eficacia de la *P. multocida* se consideró un punto especialmente débil.

2. Evaluación de las cuestiones relativas a la calidad y la eficacia

Cuestiones relativas a la calidad:

El solicitante ha aportado datos que confirman que los serotipos de APP que contiene el medicamento están presentes en los Estados miembros implicados. Además, se han presentado argumentos a favor de la importancia de las toxinas Apx como antígenos esenciales que intervienen en la protección, lo que también está respaldado por los requisitos de la monografía específica de la Ph.Eur. (2008/1360). Las toxinas Apx presentes en el producto (Apx I, Apx II y Apx III) son idóneas para conferir protección frente a los serotipos presentes en los Estados miembros donde se pretende usar el medicamento. En consecuencia, se reconoció que los serotipos de APP del producto son relevantes y que, por consiguiente, la inclusión en la vacuna de los componentes APP quedaba suficientemente justificada.

El solicitante aportó datos de campo, complementados con datos bibliográficos, para demostrar que la *P. multocida* causa frecuentes infecciones conjuntas por APP en los cerdos con enfermedades respiratorias. Asimismo, se presentaron datos de campo que comparaban la evolución clínica de los cerdos con enfermedades respiratorias en granjas en las que se comprobó la presencia simultánea de APP y *P. multocida*, y que fueron vacunados con APPM Respipharm o con un producto de la competencia que incluía únicamente APP. Sin embargo, dadas las deficiencias de estos datos (véase más adelante), no pudo aceptarse la justificación de la inclusión de PMA en el medicamento.

La Ph.Eur. (0062) permite concentraciones residuales de formaldehído superiores a 0,5 g/l, siempre que se haya comprobado su seguridad. El solicitante ha mostrado que el producto, que contiene el límite superior propuesto de formaldehído, no ha dado lugar a reacciones adversas significativas en los estudios de dosis únicas, dosis múltiples y sobredosis, durante su empleo sobre el terreno ni en los estudios de seguridad con cerdas preñadas. Como el formaldehído aparece enumerado en el anexo II del Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo sobre los LMR, se ha aceptado que no es necesario fijar ningún límite máximo de residuos para proteger la salud pública. En consecuencia, parece que no existen más problemas de seguridad en relación con las concentraciones de formaldehído que puedan derivarse de la administración del medicamento con un contenido de formaldehído en las concentraciones propuestas. Por tanto, se acordó que la concentración de formaldehído incluida en el producto era aceptable.

Al principio había dudas sobre si los parámetros de control implantados durante la producción y en el producto terminado podían o no garantizar la uniformidad de la producción. El solicitante/titular de la autorización de comercialización (TAC) había desarrollado otros ensayos durante el proceso para controlar las concentraciones de antígenos después de la inactivación. Estos ensayos (prueba de aglutinación modificada para APP y densidad óptica a 540 nm para PMA) se habían validado; sin embargo, surgieron nuevas preguntas sobre la relación existente entre las concentraciones de antígeno iniciales anteriores a la inactivación (CFU/ml para todos los componentes), las especificaciones para después de la inactivación (PAM para APP y DO540 nm para PM) y el ensayo de eficacia serológica. El solicitante/TAC había realizado ulteriores análisis y validaciones para respaldar las especificaciones de los ensayos durante el proceso y del producto terminado que podían considerarse suficientes, siempre que se aclarasen correctamente determinados puntos.

Existen dos puntos especialmente debatidos; en primer lugar, que no se habían realizado ensayos de provocación con APP del serotipo 11 y, en segundo, que, como la eficacia del componente *P. multocida* se basa principalmente en datos de campo, no existe información sobre las especificaciones concretas de los lotes utilizados.

Respecto a la falta de ensayos de provocación con APP del serotipo 11, el punto de vista del solicitante es, en parte, que los tres grupos de Apx están representados en la vacuna. La importancia del grupo toxigénico está avalada por la monografía específica (2008/1360), que afirma (Sección 2.2.2 Inmunogenicidad) que «La cepa utilizada en el siguiente ensayo de provocación se ha escogido para garantizar la contribución de cada una de las toxinas Ap producidas por los serotipos que aparecerán en la etiqueta...». Teniendo en cuenta que los serotipos 9 y 11 pertenecen al mismo grupo toxigénico (grupo 1, productor de Apx1 y Apx2) y que el serotipo 2 pertenece al grupo toxigénico 2, productor de Apx2 y Apx3, se consideró que el requisito de la Ph.Eur. se cumplía con los ensayos de provocación realizados con los serotipos 2 y 9. El solicitante ha presentado dictámenes favorables del EDQM y del Presidente del Grupo 15V en apoyo de esta interpretación.

Respecto a la eficacia de *P. multocida*, se pidió al solicitante/TAC que aportara más información sobre los lotes de vacuna empleados en los estudios de campo y que aclarara aun más los detalles de los estudios que bastaron para afirmar la eficacia del componente *P. multocida*. Los datos presentados no se consideraron suficientes para justificar el componente *P. multocida* (se explica más adelante), por lo que la relación entre los parámetros de producción y la eficacia de PMA no pudo aceptarse.

Cuestiones relativas a la eficacia:

No se habían realizado estudios de provocación específicos empleando APP del serotipo 11, razón por la cual, España había solicitado que se confirmara la eficacia del componente APP 11. Se observó que en la vacuna están representados los tres grupos toxigénicos Apx. La importancia del grupo toxigénico está avalada por la monografía específica (2008/1360), que afirma (Sección 2.2.2 Inmunogenicidad) que «La cepa utilizada en el siguiente ensayo de provocación se ha escogido para garantizar la contribución de cada una de las toxinas Ap producidas por los serotipos que aparecerán en la etiqueta...». Teniendo en cuenta que los serotipos 9 y 11 pertenecen al mismo grupo toxigénico (grupo 1, productor de Apx1 y Apx2) y que el serotipo 2 pertenece al grupo toxigénico 2, productor de Apx2 y Apx3, se consideró que el requisito de la Ph.Eur. se cumplía con los ensayos de provocación realizados con los serotipos 2 y 9. Esta opinión estaba respaldada por los dictámenes del EDQM y del Presidente del Grupo 15V presentados por el solicitante/TAC.

Se considera que los requisitos principales para la demostración de la eficacia son los establecidos en la Ph.Eur. Basándose en una interpretación de la monografía específica respaldada por el EDQM, se consideró que el solicitante ha cumplido estos requisitos mediante el uso de las cepas que utilizó en la provocación. También se ha presentado información adicional acerca de la íntima relación antigenica que existe entre los APP de los serotipos 9 y 11. Por tanto, dado que APPM Respipharm ha cumplido los requisitos de eficacia de la Ph.Eur., y considerando los datos adicionales en apoyo de la íntima relación antigenica existente entre los serotipos 9 y 11 de APP, se considera que la solicitud de nuevos estudios de provocación no está justificada. Además, se considera que, a causa del bienestar de los animales, no se necesitan nuevos estudios de provocación con APP del serotipo 11 y no deben solicitarse.

En cuanto a la justificación del componente *P. multocida* en la vacuna, el solicitante/TAC ha aportado datos de campo recogidos en un estudio de vigilancia, complementados con datos bibliográficos, para demostrar que *P. multocida* causa frecuentes infecciones conjuntas por APP en los cerdos con enfermedades respiratorias. Asimismo, se han acumulado datos de campo que comparan la evolución clínica de los cerdos con enfermedades respiratorias en granjas en las que se comprobó la presencia simultánea de APP y *P. multocida*, y que han sido vacunados con APPM Respipharm o con un producto de la competencia que incluía únicamente APP. Los datos se han recabado a lo largo de años (al menos 2004-2008) y se refieren a un total de 163.061 cerdos, de los que 93.460 fueron vacunados con APPM Respipharm, 37.541 fueron tratados con una vacuna de APP sin *P. multocida* y 32.060 quedaron sin vacunar. El análisis había examinado la frecuencia de la mortalidad y de las alteraciones pulmonares en el momento del sacrificio (indicativas de la presencia de lesiones) causadas por APP o *P. multocida* en los cerdos vacunados con APPM Respipharm. La justificación para incluir el componente *P. multocida* en la vacuna ha sido aceptada por el Comité durante el procedimiento de arbitraje.

En la *Note for Guidance: Requirements for Combined Veterinary Vaccines*² se indica que «La supresión de las provocaciones sólo es aceptable en casos raros y debe estar totalmente justificada.»; además el anexo I de la Directiva 2001/82/CE, modificada (Parte 4 Pruebas de eficacia, Pruebas de campo), dice que «si las pruebas de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse la realización exclusiva de pruebas de campo». El solicitante/TAC había justificado la ausencia de estudios de provocación específicos con *P. multocida* alegando que existen problemas conocidos para realizar estudios de provocación significativos. Además, se presentó bibliografía publicada para respaldar la opinión de que *P. multocida* interviene en el empeoramiento de la enfermedad causada por APP. En principio, se aceptó la justificación de la ausencia de estudios de provocación específicos ofrecida por el solicitante/TAC. Sin embargo, el Comité tenía dudas importantes sobre la calidad y la validez de los estudios de campo aportados para respaldar la eficacia de *P. multocida*.

Dado que el solicitante/TAC propuso respaldar la eficacia del componente *P. multocida* con datos generados sobre el terreno, se pidió al solicitante/TAC que aclarase si los animales vacunados con APPM Respipharm, con la vacuna de la competencia y sin vacunar (controles) se habían estabulado juntos en cada sitio, lo que habría permitido una comparación válida de la eficacia de las vacunas respectivas. En la *Note for Guidance: Field Trials with Veterinary Vaccines*³ se indica que las condiciones de estabulación de los dos grupos de animales deben ser lo más equivalentes posibles (misma explotación/mismo establo/mismo lote) o por lo menos lo más similares posibles (misma explotación/diferente establo/mismo lote). Se confirmó que, de conformidad con el protocolo del estudio, el grupo de cerdos vacunados con las distintas vacunas se habían mantenido en la misma explotación en distintos establos, lo cual es aceptable.

Había dudas sobre cómo la evaluación de los resultados, en concreto, sobre cómo se habían asignado de forma definitiva la mortalidad y las afectaciones pulmonares a *A. pleuropneumoniae* o *P. multocida*. Esto se consideró importante, pues las alteraciones patológicas causadas por *P. multocida* no son específicas de la infección por este microorganismo. El solicitante/TAC confirmó que el diagnóstico lo realizaron veterinarios con experiencia basándose en la historia clínica previa y los hallazgos de la autopsia en los casos mortales. El solicitante considera que las alteraciones patológicas producidas en los pulmones por *Actinobacillus pleuropneumoniae* y por *Pasteurella multocida* son diferentes. Esta diferenciación se basa en la identificación de las lesiones características por veterinarios con experiencia que trabajan en mataderos. Aunque estas lesiones no son específicas del patógeno en cuestión, sí permiten la diferenciación en cuanto a la especificidad de las lesiones respiratorias que tienen una anatomía patológica distinta y, en los casos dudosos, pueden respaldarse aislando la bacteria. La frecuencia de los aislamientos de cada microorganismo en los cerdos no vacunados indicó en cierta manera la prevalencia del agente en cada sitio y puede considerarse que, sumada a la experiencia de anatomía patológica, avala en parte el proceso de clasificación.

Además, fue necesario clarificar la relevancia de los lotes de vacuna APPM Respipharm que se emplearon en los estudios de campo. En concreto, el solicitante/TAC debía aclarar hasta qué punto podía considerarse que cumplían los criterios de eficacia mínima respecto a *P. multocida*. El solicitante/TAC aportó información sobre el contenido antigénico de los lotes de vacuna usados en los estudios de campo. Algunos datos de campo presentados por el solicitante/TAC confirmaron que las concentraciones antigénicas eran en esos estudios iguales o inferiores a las mínimas propuestas. Sin embargo, en estos estudios se indujo una respuesta serológica, pero no pudo demostrarse una correlación entre eficacia (signos clínicos) y concentración. Con respecto al estudio de vigilancia de campo, el solicitante/TAC aportó datos adicionales sobre los lotes utilizados, que se omitieron por error. Según los datos presentados, sólo se utilizaron lotes que cumplían claramente los criterios de eficacia mínima.

² CVMP Note for guidance: Requirements for combined veterinary vaccines -
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP Note for guidance: Field trials with veterinary vaccines - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Dado que el solicitante/TAC pretendía demostrar la eficacia del componente de PMA comparando la eficacia de APPM Respipharm con la de los productos competidores, se hizo necesario esclarecer la composición de la otra vacuna (que contenía únicamente *A. pleuropneumoniae*). En concreto, se le pidió que confirmara que esta vacuna cubría todo el espectro de toxinas Apx. El solicitante/TAC precisó la composición de los otros productos de comparación y confirmó que se habían administrado siguiendo la pauta recomendada. Se constató que todos los productos comparados contenían el mismo espectro de antígenos Apx que el producto evaluado, por lo que sí podía justificarse la comparación en estos términos.

No se presentaron detalles de los métodos estadísticos empleados, ni informes completos de los ensayos de campo. El solicitante/TAC aportó la aclaración solicitada, que confirmó el análisis estadístico que se había aplicado. Además, se entregaron informes de los estudios de campo. Sin embargo, aunque éstos contenían información más detallada que la disponible anteriormente, no bastaban para confirmar la validez de los estudios a efectos de respaldar la presunta eficacia de *P. multocida*. El Comité advirtió que el incumplimiento de los requisitos de las BPF cuestionaba seriamente el contenido del estudio de vigilancia A pesar de las reservas de los comités acerca de las deficiencias de estos estudios, se señaló también que el solicitante/TAC no había aportado datos en apoyo del inicio y la duración de la protección frente a *P. multocida*.

El principal motivo de la denegación fue la falta de pruebas que avalasen la eficacia del componente *P. multocida*. Los datos de campo eran deficientes y no estaba claro que la presencia de PMA en la vacuna tuviera algún efecto beneficioso concreto. Estas dudas quedaron en parte confirmadas, ya que *P. multocida* provoca infecciones secundarias, y, por tanto, cualquier posible efecto beneficioso que se observara podría atribuirse igualmente a una reducción de la incidencia de la enfermedad causada por el agente principal (*A. pleuropneumoniae*) gracias a la vacunación contra APP. A la vista de estos hechos, el Comité concluyó que la eficacia del componente *P. multocida* serotipo A no se había demostrado suficientemente, por lo que, en ausencia de efectos beneficiosos demostrados, todo análisis de riesgos y beneficios debía ser necesariamente negativo.

MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN DE LA CONCESIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN YA CONCEDIDA

Considerando

- que el CVMP ha concluido que existen deficiencias importantes en los datos aportados por el TAC en apoyo de la eficacia del componente *Pasteurella multocida* serotipo A;
- que el CVMP ha concluido que estas deficiencias son de tal naturaleza que se considera que no se ha aportado ningún dato que respalde la eficacia de dicho componente *P. multocida* serotipo A;
- que, en consecuencia, el CVMP ha concluido que al no haberse demostrado ningún efecto beneficioso de este componente, el análisis de riesgos y beneficios del componente *P. multocida* serotipo A será negativo, por lo que el producto supone un riesgo grave e inaceptable para la salud humana y animal, o para el medio ambiente,

el CVMP recomienda la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización y la suspensión de la autorización de comercialización ya concedida.

Las condiciones para levantar la suspensión se incluyen en el anexo III. .

ANEXO III

**CONDICIONES PARA LEVANTAR LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

La autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia se asegurará de que el titular de la autorización de comercialización cumpla las siguientes condiciones:

La eficacia del componente *P. multocida* debe demostrarse mediante la aportación de estudios controlados adecuados que demuestren claramente que la presencia de PMA en la vacuna tiene efectos beneficiosos específicos. El ensayo de eficacia de *P. multocida* debe poder distinguir entre lotes potentes y subpotentes.