

I LISA

**VETERINAARRAVIMI NIMETUS, RAVIMVORM, TUGEVUS, LOOMALIIK,
MANUSTAMISVIIS, KEELUAEG NING MÜÜGILOA TAOTLEJA/HOIDJA
LIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloo taotleja või hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Slovaki Vabariik ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaki Vabariik	APPM Respipharm	Süstesuspensioon	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> tüved, mis toodavad toksine Apx I, Apx II ja Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2: $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 9: $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 11: $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotüüp A: $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Aglutinatsioonireaktsiooniga määratud antikehade keskmine tiiter küülikutel pärast vaktsineerimist	Sead	Lihasesiseselt, sügavale kaelalihasesse. <u>Tiined emised</u> Esmane vaktsineerimine: esimene süst 4–5 nädalat enne eeldatavat poegimist; teine süst vähemalt 2 nädalat enne eeldatavat poegimist. Revaktsineerimine: üks süst 2–3 nädalat enne iga järgmist poegimist. <u>Võõrutatud põrsad</u> Esimene süst: 6–8 nädala vanuses. Revaktsineerimine: 14–21 päeva pärast.	<u>Tiined emised</u> Vaktsiini annus: 3 ml <u>Võõrutatud põrsad</u> Vaktsiini annus: 2 ml	Null päeva

¹ Müügiluba antud.

Liikmesriik	Müügiloa taotleja või hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Hispaania	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaki Vabariik	APPM Respipharm	Süstesuspensioon	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> tüved, mis toodavad toksine Apx I, Apx II ja Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2: $\geq 4 \times 10^8$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 9: $\geq 5,2 \times 10^8$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 11: $\geq 4 \times 10^9$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotüüp A: $\geq 2 \times 10^8$ (*) (*) Aglutinatsioonireaktsiooniga määratud antikehade keskmine tiiter küülikutel pärast vaktsineerimist	Sead	Lihasesiseselt, sügavale kaelalihasesse. <u>Tiined emised</u> Esmane vaktsineerimine: esimene süst 4–5 nädalat enne eeldatavat poegimist; teine süst vähemalt 2 nädalat enne eeldatavat poegimist. Revaktsineerimine: üks süst 2–3 nädalat enne iga järgmist poegimist. <u>Võõrutatud põrsad</u> Esimene süst: 6–8 nädala vanuses. Revaktsineerimine: 14–21 päeva pärast.	<u>Tiined emised</u> Vaktsiini annus: 3 ml <u>Võõrutatud põrsad</u> Vaktsiini annus: 2 ml	Null päeva

Liikmesriik	Müügiloa taotleja või hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Poola	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaki Vabariik	APPM Respipharm	Süstesuspensioon	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> tüved, mis toodavad toksine Apx I, Apx II ja Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2: $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 9: $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 11: $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotüüp A: $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Aglutinatsioonireaktsiooniga määratud antikehade keskmine tiiter küülikutel pärast vaktsineerimist	Sead	Lihasesiseselt, sügavale kaelalihasesse. <u>Tiined emised</u> Esmane vaktsineerimine: esimene süst 4–5 nädalat enne eeldatavat poegimist; teine süst vähemalt 2 nädalat enne eeldatavat poegimist. Revaktsineerimine: üks süst 2–3 nädalat enne iga järgmist poegimist. <u>Võõrutatud põrsad</u> Esimene süst: 6–8 nädala vanuses. Revaktsineerimine: 14–21 päeva pärast.	<u>Tiined emised</u> Vaktsiini annus: 3 ml <u>Võõrutatud põrsad</u> Vaktsiini annus: 2 ml	Null päeva

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILUBADE ANDMISEST KEELDUMISE JA OLEMASOLEVA MÜÜGILOA PEATAMISE PÕHJENDUS

APPM RESPIPHARMi TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

APPM RespiPharm on mitmest komponendist koosnev formaldehüüdiga inaktiveeritud täisrakuline bakteriaalne vaktsiin, mis sisaldab kolme *Actinobacillus pleuropneumoniae* tüve (serotüübid 2, 9 ja 11) ja ühte *Pasteurella multocida* tüve (serotüüp A) ning adjuvandina alumiiniumhüdroksiidi geeli.

Ravim on näidustatud kasutamiseks vähemalt 6 nädala vanustel sigadel (emistel ja võõrutatud põrsastel) ning mõeldud emiste ja põrsaste aktiivseks immuniseerimiseks *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ja *Pasteurella multocida* sekundaarse infektsiooni vastu. Immuunsus tekib 14 päeva pärast ja kestab 6 kuud.

Ravimit manustatakse kahe lihasesisese süstina 2–3 nädala järel. Emiste immuniseerimiseks tuleb esimene annus (3 ml) manustada 4–5 nädalat enne eeldatavat poegimist ja teine süst (3 ml) vähemalt 2 nädalat enne eeldatavat poegimist. Põrsaste immuniseerimiseks tuleb esimene annus (2 ml) manustada 6–8 nädala vanuses ja teine annus (2 ml) 14–21 päeva hiljem.

Viiteliikmesriigis (Slovaki Vabariigis) on ravimil olnud müügiluba 7 aastat. Käesolevat esildismenetlust alustati pärast taotluse esitamist ravimi vastastikuseks tunnustamiseks Poolas ja Hispaanias. Menetlemise hindamisfaasi lõppedes oli asjaomane liikmesriik Poola valmis andma ravimile müügiluba. Hispaania esitas vastuväited, mille tõttu viiakse läbi käesolev esildismenetlus, sest kaheldi ravimi kvaliteedis ja efektiivsuses, mistõttu võib kõnealuse veterinaarravimi heakskiitmine tuua kaasa võimaliku tõsise ohu inim- või loomade tervisele või keskkonnale.

Lühidalt avaldati kahtlust, et vaktsiinis sisalduvad *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotüübid (2, 9 ja 11) ei ole kooskõlas episitoloogilise olukorraga Hispaanias, kus enim levinud serotüübid on 2, 4 ja 7. Peale selle oli Hispaania arvamusel, et *A. pleuropneumoniae* eri serotüüpide ja *P. multocida* koondamiseks ühte vaktsiini ei olnud esitatud piisavaid põhjendusi. Lisaks nimetatud kvaliteediprobleemidele oli Hispaania arvamusel, et formaldehüüdijääkide lubatud sisaldus on liiga kõrge. *P. multocida* vastase seroloogilise reaktsiooni ja kaitse vahelise korrelatsiooni kohta arvas Hispaania, et korrelatsiooni puudumise tõttu ei ole selle antigeeni puhul tõendatud ka küülikutel tehtud partii efektiivsuse testi ja sigadel ilmneva efektiivsuse vaheline korrelatsioon. Seetõttu kaheldi partiide ühtlase kvaliteedi tagamise võimalikkuses.

Kahtlused *A. pleuropneumoniae* efektiivsuse suhtes olid seotud valmistootes Apx-toksiinide esinemist kinnitavate andmete ning *A. pleuropneumoniae* (APP) serotüüpi 11 hõlmavate spetsiifiliste esilekutsutud nakatumise uuringute puudumisega. Peale selle oldi arvamusel, et väliuuringud ei ole piisavad ning ei kinnita otseselt APP olemasolu ega sisalda kliiniliste tundemärkide ja muude efektiivsuse parameetrite asjakohast seiret. Eriti suureks puuduseks peeti *P. multocida* efektiivsust toetavate veenvate tõendite puudumist.

2. Kvaliteedi ja efektiivsuse küsimuste hindamine

Kvaliteediküsimused

Taotleja on esitanud andmed, mis kinnitavad, et asjaomastes liikmesriikides esineb ravimis sisalduvaid APP serotüüpe. Peale selle on esitatud tõendusmaterjalid, mis toetavad Apx-toksiinide kui oluliste antigeenide tähtsust kaitse vahendamisel, mida kinnitavad ka spetsiifilise Euroopa farmakopöa monograafia (2008/1360) nõuded. Ravimis sisalduvad Apx-toksiinid (Apx I, Apx II ja Apx III) pakuvad sobivat kaitset serotüüpide vastu, mis esinevad liikmesriikides, kus ravimit kavatakse kasutada. Sellest tulenevalt nõustuti, et ravimis sisalduvad APP serotüübid on asjakohased ja APP komponentide lisamine vaktsiini on piisavalt põhjendatud.

Taotleja esitas väliuuringute andmed ja neid täiendavad bibliograafilised andmed, näitamaks, et respiratoorset haigust põhjustavatel sigadel põhjustab *P. multocida* sageli APP kaasinfektsiooni. Peale selle esitati andmed väliuuringutest, milles võrreldi kliinilisi tulemusi respiratoorse haigusega sigadel, kes elavad farmides, kus esineb samaaegselt nii APP-d kui ka *P. multocida*’t, ning keda on vaktsineeritud kas APPM Respiharmi või üksnes APP-d sisaldava konkureeriva ravimiga. Ent arvestades nendes andmetes sisalduvaid puudusi (vt allpool), ei olnud võimalik aktsepteerida *Pasteurella multocida* serotüüp A (PMA) ravimisse lisamise põhjendust.

Euroopa farmakopöa (0062) järgi on formaldehüüdijääkide sisaldus üle 0,5 g/l lubatud tingimusel, et näidata selle sisalduse ohutust. Taotleja on näidanud, et ravim, mis sisaldab formaldehüüdi suurimas lubatud koguses, ei tekitanud olulisi kõrvaltoimeid ei ühekordse annusega, korduva annusega ega üleannustamise uuringutes ega kasutamisel välitingimustes, samuti mitte tiinete emiste ohutusuuringutes. Et formaldehüüd on loetletud ravimijääkide piirnorme käsitleva nõukogu määruse (EMÜ) nr. 2377/9 II lisas, siis ollakse seisukohal, et maksimaalse jääkide piirnormi kehtestamine pole rahvatervise kaitse huvides vajalik. Seetõttu näib, et formaldehüüdi sisaldusega seotud täiendavaid ohutusprobleeme, mis võivad tuleneda ettenähtud koguses formaldehüüdi sisaldava ravimi manustamisest, ei esine. Seetõttu leiti, et ravimis sisalduv formaldehüüdi kogus on vastuvõetav.

Algselt väljendati kahtlust selle üle, kas tootmise ajal ja valmistootte hindamiseks kasutatavad kontrollparameetrid tagavad toodangu ühtlase taseme. Müügiloo taotleja/hoidja oli välja töötanud tootmise ajal kasutatavad täiendavad testid, et kontrollida antigeenide sisaldust pärast inaktiveerimist. Need testid (APP kohta modifitseeritud aglutinatsiooni test ja PMA kohta optilise tiheduse mõõtmine lainepikkusel 540 nm) olid valideeritud, ent lisaküsimusi tekitas seos algse inaktiveerimiseelse antigeenide sisalduse (CFU/ml kõikide komponentide kohta), inaktiveerimisjärgsete näitajate (APP kohta modifitseeritud aglutinatsiooni test ja *P. multocida* kohta optilise tiheduse mõõtmine lainepikkusel 540 nm) ja seroloogilise efektiivsuse testi vahel. Müügiloo taotleja/hoidja oli läbi viinud tootmisprotsessi ja valmistootte testimise spetsifikatsiooni toetuseks täiendava analüüsi ja valideerimise, mida võis pidada mõnede selgitavate punktide lisamisel piisavaks.

Eelkõige vajavad arutamist kaks punkti: esiteks ei ole tehtud APP serotüübi 11 kohta nakatumise esilekutsumise uuringuid, teiseks puudub teave kasutatud partiide täpsete näitajate kohta, sest komponent *P. multocida* efektiivsuse analüüs tugineb peamiselt väliuuringute andmetele.

APP serotüüpi 11 hõlmavate nakatumise esilekutsumise uuringute puudumist põhjendas taotleja sellega, et vaktsiinis on esindatud kõik kolm Apx rühma. Toksiigense rühma tähtsust toetab spetsiifiline monograafia (2008/1360), milles öeldakse (jaotis 2.2.2 „Immunogeensus“): „Nakatamise esilekutsumise testi tüvi valitakse nii, et oleks kindlustatud kokkupuude iga Apx-toksiiniga, mida tekitavad märgisel toodud serotüübid...“. Arvestades asjaolu, et serotüübid 9 ja 11 kuuluvad samasse toksigeensesse rühma (I rühm, tekitades toksiine Apx1 ja Apx2) ning serotüüp 2 kuulub II toksigeensesse rühma, tekitades toksiine Apx2 ja Apx3, siis serotüüpide 2 ja 9 suhtes nakatamise esilekutsumise uuringute läbiviimisega loeti see Euroopa farmakopöa nõue täidetuks. Taotleja on esitanud Euroopa ravimikvaliteedi direktoraadi ja rühma 15V esimehe arvamused, mis toetavad sellist tõlgendust.

P. multocida efektiivsuse seose kohta paluti müügiloa taotlejal/hoidjal esitada lisateave väliuuringutes kasutatud vaktsiinipartiidest ja täiendavad selgitused uuringute üksikasjadest, millest piisaks *P. multocida* komponendi efektiivsuse tõendamiseks. Esitatud andmeid ei peetud *P. multocida* komponendi efektiivsuse toetamisel piisavaks (vt allpool) ja seepärast ei peetud tootmisparameetrite ja PMA efektiivsuse vahelist seost vastuvõetavaks.

Efektiivsuse küsimused

APP serotüübi 11 kohta ei olnud tehtud spetsiifilisi nakatumise esilekutsumise uuringuid ja seepärast palus Hispaania APP serotüübi 11 efektiivsuse kohta kinnitust. Märgitakse, et vaktsiinis on esindatud kõik kolm toksigeenset Apx rühma. Toksigeense rühma tähtsust toetab spetsiifiline monograafia (2008/1360), milles öeldakse (jaotis 2.2.2 „Immunogeensus“): „Nakatumise esilekutsumise testi tüvi valitakse nii, et oleks kindlustatud kokkupuude iga Ap-toksiiniga, mida tekitavad märgisel toodud serotüübid...“. Arvestades asjaolu, et serotüübid 9 ja 11 kuuluvad samasse toksigeensesse rühma (I rühm, tekitades toksiine Apx1 ja Apx2) ning serotüüp 2 kuulub II toksigeensesse rühma, tekitades toksiine Apx2 ja Apx3, siis serotüüpide 2 ja 9 suhtes nakatumise esilekutsumise uuringute läbiviimisega loeti see Euroopa farmakopöa nõue täidetuks. Müügiloa taotleja/hoidja on esitanud Euroopa ravimikvaliteedi direktoraadi ja rühma 15V esimehe arvamused, mis toetavad sellist tõlgendust.

Ollakse seisukohal, et efektiivsuse näitamise põhinõuded on sätestatud Euroopa farmakopöas. Tuginedes spetsiifilise monograafia tõlgendusele, mida toetab Euroopa ravimikvaliteedi direktoraat, leiti, et taotleja on need nõuded täitnud, kasutades nakatumise esilekutsumiseks eespool nimetatud tüvesid. On esitatud ka APP serotüüpide 9 ja 11 antigeenset sarnasust toetav täiendav teave. Pidades silmas asjaolu, et APPM Respipharm vastab Euroopa farmakopöas sätestatud efektiivsuse nõuetele, ning võttes arvesse APP serotüüpide 9 ja 11 antigeenset sarnasust toetavaid täiendavaid andmeid, ollakse seepärast seisukohal, et täiendavate nakatumise esilekutsumise uuringute läbiviimise taotlemine ei ole põhjendatud. Lisaks ollakse seisukohal, et loomade heaolu arvestades ei ole täiendavad nakatumise esilekutsumise uuringud APP serotüübiga 11 vajalikud ja nende tegemist ei ole vaja nõuda.

Vaktsiinile *P. multocida* komponendi lisamise põhjendamiseks on müügiloa taotleja/hoidja esitanud jälgimispõhiste väliuuringute andmed ja neid täiendavad bibliograafilised andmed, näitamaks, et respiratoorset haigust põdevatel sigadel põhjustab *P. multocida* sageli APP kaasinfektsiooni. Lisaks on kogutud väliuuringute andmeid, võrreldes kliinilisi tulemusi respiratoorse haigusega sigadel, kes elavad farmides, kus esineb samaaegselt nii APP-d kui ka *P. multocida*’t, ning keda on vaktsineeritud kas APPM Respipharmi või üksnes APP-d sisaldava konkureeriva ravimiga. Andmed on kogutud mitme aasta jooksul (vähemalt aastatel 2004–2008) ning neis käsitletakse kokku 163 061 siga, kellest 93 460 olid vaktsineeritud APPM Respipharmiga, 37 541 *P. multocida*’t mittesisaldava APP vaktsiiniga ja 32 060 ei olnud vaktsineeritud. Analüüsis pöörati tähelepanu APPM Respipharmiga vaktsineeritud sigadel APP või *P. multocida* põhjustatud surmajuhtumite sagedusele ja kopsude eemaldamisele pärast tapmist (viitab kahjustuste esinemisele). Komitee oli vaktsiinile *P. multocida* komponendi lisamise põhjendust esildismenetluse ajal aktsepteerinud.

Kombineeritud veterinaarvaktsiinidele kehtestatud nõudeid käsitlevas juhendis² on kirjas: „*Nakatamise esilekutsumise uuringute ärajätmine on vastuvõetav üksnes harvadel juhtudel ning see peab olema täielikult põhjendatud.*“ Peale selle sätestatakse muudetud direktiivi 2001/82/EÜ I lisas (4. osa „Efektiivsuse uuringud“, „Väliuuringud“): „*Kui laboratoorsete katsetega ei saa efektiivsust kinnitada, võib vastuvõetavaks tunnistada ka üksnes välikatsete tegemise.*“ Müügiloo taotleja/hoidja põhjendas *P. multocida*’t käsitlevate spetsiifiliste esilekutsutud nakatumisuuringute puudumist asjaoluga, et mõttekate nakatumisuuringute tegemisega seotud riskused on üldtuntud. Peale selle esitati avaldatud kirjanduse andmed, mis toetasid arvamust, et *P. multocida* on seotud APP põhjustatud haiguse süvenemisega. Müügiloo taotleja/hoidja põhjendust spetsiifiliste esilekutsutud nakatumisuuringute puudumise kohta peeti põhimõtteliselt vastuvõetavaks. Komiteel tekkis aga märkimisväärsed kahtlusi seoses *P. multocida* efektiivsuse toetuseks esitatud väliuuringute andmete kvaliteedi ja usaldusväärsusega.

Arvestades asjaolu, et müügiloo taotleja/hoidja soovis kinnitada *P. multocida* komponendi efektiivsust väliuuringute andmetega, paluti müügiloo taotlejal/hoidjal selgitada, kas APPM Respipharmi või konkureeriva vaktsiiniga vaktsineeritud loomad ja vaktsineerimata kontrollloomad olid kõikides uuringukeskustes majutatud koos, mis võimaldanuks vastavate vaktsiinide efektiivsust nõuetekohaselt võrrelda. Veterinaarvaktsiinide väliuuringuid käsitlevas juhendis³ on kirjas: „*Kõnealuse kahe loomade rühma majutuskeskkond peab olema võimalikult samaväärne (st sama majand/laut/partii) või vähemalt võimalikult sarnane (nt sama majand / eri laudad / sama partii).*“ Ilmnes, et vastavalt uuringuprotokollile olid eri vaktsiinidega vaktsineeritud sigade rühmad majutatud samas majandis eri lautades, mis on aktsepteeritav.

Kahtlusi tekitas tulemuste hindamise viis, eelkõige suremuse ja kopsude kõrvaldamise kindel seostamine *A. pleuropneumoniae* või *P. multocida*’ga. Neid kahtlusi peeti oluliseks, sest *P. multocida* põhjustatud patoloogilised muutused ei ole selle infektsiooniga organismis spetsiifilised. Müügiloo taotleja/hoidja kinnitas, et diagnoosi panid kogenud veterinaararstid varasema haigusloo järgi ja surmajuhumite korral ka lahkamisandmete põhjal. Taotleja arvates on patoloogilised muutused kopsudes erinevad, sõltudes sellest, kas neid põhjustas *Actinobacillus pleuropneumoniae* või *Pasteurella multocida*. Eristamine tugineb iseloomulikele kahjustustele, mille on kogenud veterinaartöötajad tapamajades kindlaks teinud. Need kahjustused ei ole küll vaadeldavale patogeenile spetsiifilised, kuid võimaldavad eristada eri patoloogiaga spetsiifilisi respiratoorseid kahjustusi, mida küsitavatel juhtudel kinnitatakse bakterite isoleerimise abil. Kummagi organismi isoleerimise sagedus vaktsineerimata sigadel näitas teatud määral, milline haigusetekiata oli uuringukeskuses levinud, ning koos patoloogia-alaste kogemustega võib seda pidada klassifitseerimisprotsessi teatud määral toetavaks teabeks.

Lisaks kerkis esile vajadus selgitada väliuuringutes kasutatud APPM Respipharmi vaktsiinipartii(de) asjakohasust. Eelkõige peaks müügiloo taotleja/hoidja selgitama, mil määral võib neid pidada vastavaks *P. multocida* minimaalse efektiivsuse kriteeriumitele. Müügiloo taotleja/hoidja esitas andmed väliuuringutes kasutatud vaktsiinipartiide antigeenide sisalduse kohta. Osa müügiloo taotleja/hoidja esitatud väliuuringute andmetest kinnitas, et antigeenide sisaldus oli nendes uuringutes ravimi miinimumväärtuseks võetud antigeenide sisaldusega võrdne või sellest madalam. Kuigi kõnealustes uuringutes tekkis seroloogiline reaktsioon, ei suudetud näidata korrelatsiooni efektiivsuse (kliiniliste tunnuste) ja tugevuse vahel. Müügiloo taotleja/hoidja esitas jälgimispõhist väliuuringut puudutavad lisaandmed kasutatud partiide kohta, mis olid eksikombel esitamata jäänud. Esitatud andmete kohaselt kasutati üksnes neid partiiid, mille kangus ületas selgelt miinimumväärtust.

² Veterinaarravimite komitee juhend *Requirements for combined veterinary vaccines* (Kombineeritud veterinaarvaktsiinidele kehtestatud nõuded) – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>.

³ Veterinaarravimite komitee juhend *Field trials with veterinary vaccines* (Veterinaarvaktsiinide väliuuringud) – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>.

Arvestades asjaolu, et müügiloo taotleja/hoidja kavatses näidata PMA komponendi efektiivsust, võrreldes APPM RespiPharmi efektiivsust võrdlusravimi efektiivsusega, oli vaja täpsustada teise vaktsiini (mis sisaldab üksnes *A. pleuropneumoniae*'t) koostist. Eelkõige nõuti kinnitust selle kohta, et see vaktsiin hõlmab kõiki Apx-toksiine. Müügiloo taotleja/hoidja täpsustas teiste võrdlusravimite koostist ja kinnitas, et neid manustati vastavalt soovituslikule režiimile. Näidati, et kõik võrdlusravimid sisaldavad samu Apx-antigeene kui kõnealune ravim; seepärast on võrdlus nendega põhjendatud.

Kasutatud statistiliste meetodite üksikasjad, samuti väliuuringute täielikud aruanded puudusid. Müügiloo taotleja/hoidja esitas nõutud selgituse, milles kinnitati statistilise analüüsi rakendamist. Esitati ka väliuuringute aruanded. Need sisaldasid küll varem kättesaadavast üksikasjalikumast teavest, kuid neist ei piisanud, et kinnitada *P. multocida* efektiivsuseuuringute usaldusväärsust. Komitee märkis, et hea kliinilise tava nõuete mittejärgimine vähendab oluliselt jälgimisuuringu sisulist väärtust. Peale komitee kahtluste uuringute puuduste suhtes märgiti, et müügiloo taotleja/hoidja ei olnud esitanud *P. multocida* vastase kaitse väidetava algusaja ja kestuse andmeid.

Keeldumise peapõhjus seisnes *P. multocida* komponendi efektiivsust toetavate tõendite puudumises. Väliuuringute andmed olid puudulikud ja ei olnud selge, kas PMA esinemine vaktsiinis annab spetsiifilisi eeliseid. Seda järeldust toetas osaliselt seisukoht, et kuna *P. multocida* põhjustab sekundaarset infektsiooni, siis võib võimalik täheldatud kasu sama hästi tuleneda primaarse haigusetekitaja (*A. pleuropneumoniae*) põhjustatud haiguse esinemissageduse vähenemisest APP-vastase vaktsineerimise tõttu. Neid asjaolusid silmas pidades jõudis komitee järeldusele, et *P. multocida* serotüüp A komponendi efektiivsus ei ole piisavalt tõendatud; seega igasuguse tõendatud kasulikkuse puudumise tõttu on mis tahes riski ja kasulikkuse analüüsi tulemus paratamatult negatiivne.

MÜÜGILUBADE ANDMISEST KEELDUMISE JA MÜÜGILOA PEATAMISE PÕHJENDUS

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee oli seisukohal, et andmetes, mille müügiloa taotleja esitas *Pasteurella multocida* serotüüp A komponendi efektiivsuse toetuseks, esineb olulisi puudujääke;
- veterinaarravimite komitee oli seisukohal, et need puudujäägid on nii suured, et ollakse arvamisel, et *P. multocida* serotüüp A komponendi efektiivsuse toetuseks ei ole esitatud mingeid andmeid;
- sellest tulenevalt oli veterinaarravimite komitee seisukohal, et kuna kõnealuse komponendi kasulikkust ei ole tõendatud, on *P. multocida* serotüüp A komponendi riski ja kasulikkuse analüüsi tulemus paratamatult negatiivne ja see komponent tekitab inim- või loomade tervisele või keskkonnale vastuvõetamatut tõsist ohtu,

soovitas veterinaarravimite komitee müügilubade andmisest keelduda ja olemasoleva müügiloa peatada.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on sätestatud III lisas.

III LISA

MÜÜGILOA PEATAMISE LÕPETAMISE TINGIMUSED

Viiteliikmesriigi ravimiamet tagab, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused:

P. multocida komponendi efektiivsuse näitamiseks tuleb esitada asjakohaselt kontrollitud uuringud, mis näitavad selgelt, et PMA esinemine vaktsiinis annab spetsiifilisi eeliseid. *P. multocida* efektiivsuse uuringus peab olema võimalik eristada tõhusaid ja vähem tõhusaid partiisid.