

LIITE I

**ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI, LÄÄKEMUOTO JA VAHVUUS, ELÄINLAJI,
ANTOREITIT, VAROAIKA JA HAKIJA / MYYNTILUVAN HALTIJA
JÄSENMAISSA**

Jäsen-valtio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Kaupp nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji	Antotiheys ja -reitti	Suositusannos	Varo aika
Slovakian tasavalta ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektioneste, suspensio	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> -kannat, jotka tuottavat Apx I-, Apx II- ja Apx III -toksiineja: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyyppi A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Keskimääräinen agglutinoivien vasta-aineiden määrä rokotetuilla kaneilla	Siat	Lihaksensisäisesti syvälle niskalihakseen. <u>Tiineet emakot:</u> Ensimmäinen rokotus: Ensimmäinen ruiske 4–5 viikkoa ennen laskettua porsimista. Toinen ruiske vähintään 2 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Tehosterokotus: Yksi ruiske 2–3 viikkoa ennen jokaista laskettua porsimista. <u>Vieroitetut porsa at:</u> Ensimmäinen ruiske: 6–8 viikon iässä. Uusintarokotus: 14–21 vuorokauden kuluttua.	<u>Tiineet emakot:</u> Rokoteannos: 3 ml <u>Vieroitetut porsa at:</u> Rokoteannos: 2 ml	Nolla (0) vrk

¹ Myyntilupa myönnetty

Jäsen-valtio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Kaupp nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji	Antotiheys ja -reitti	Suositusannos	Varo aika
Espanja	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektioneste, suspensio	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> -kannat, jotka tuottavat Apx I-, Apx II- ja Apx III -toksiineja: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 $\geq 4 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 9 $\geq 5,2 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 11 $\geq 4 \times 10^9$ log₂ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyyppi A $\geq 2 \times 10^8$ log₂ (*) (*) Keskimääräinen agglutinoivien vasta-aineiden määrä rokotetuilla kaneilla	Siat	Lihaksensisäisesti syväälle niskalihakseen. <u>Tiineet emakot:</u> Ensimmäinen rokotus: Ensimmäinen ruiske 4–5 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Toinen ruiske vähintään 2 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Tehosterokotus: Yksi ruiske 2–3 viikkoa ennen jokaista laskettua porsimisaikaa. <u>Vieroitetut porsa at:</u> Ensimmäinen ruiske: 6–8 viikon iässä. Uusintarokotus: 14–21 vuorokauden kuluttua	<u>Tiineet emakot:</u> Rokoteannos: 3 ml <u>Vieroitetut porsa at:</u> Rokoteannos: 2 ml	Nolla (0) vrk

Jäsen- valtio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Tuotteen kauppa- nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji	Antotiheys ja -reitti	Annossuositus	Varoaika
Puola	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektioneste, suspensio	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> -kannat, jotka tuottavat Apx I-, Apx II- ja Apx III -toksiineja: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyyppi A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Keskimääräinen agglutinoivien vasta-aineiden määrä rokotetuilla kaneilla	Siat	Lihaksensisäisesti syvälle niskalihakseen. <u>Tiineet emakot:</u> Ensimmäinen rokotus: Ensimmäinen ruiske 4-5 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Toinen ruiske vähintään 2 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Tehosterokotus: Yksi ruiske 2–3 viikkoa ennen jokaista laskettua porsimisaikaa. <u>Vieroitetut porsaas:</u> First injection: Ensimmäinen ruiske: 6–8 viikon iässä. Uusintarokotus: 14-21 vuorokauden kuluttua.	<u>Tiineet emakot:</u> Rokoteannos: 3 ml <u>Vieroitetut porsaas:</u> Rokoteannos: 2 ml	Nolla (0) vrk

LIITE II

**TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYN-
TILUPIEN EPÄÄMISELLE JA VOIMASSA OLEVAN MYYN-
TILUVAN PERUUTTAMISELLE**

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ APPM RESPIHARM

1. Johdanto

APPM Respipharm on formaldehydillä inaktivoitu kokosolurokote, joka sisältää kolmea *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerikantaa (serotyypit 2, 9 ja 11) ja yhtä *Pasteurella multocida* -bakteerikantaa (serotyyppi A) sekä adjuvanttina alumiinihydroksidigeeliä.

Valmiste on tarkoitettu sioille (emakoille ja yli 6 viikon ikäisille vieroitetuille porsaille) aktiivisen immunitietin aikaansaamiseksi emakoille ja porsaille *Actinobacillus pleuropneumoniae* aiheuttamaa pleuropneumoniaa (paiseista keuhkotulehdusta, porsasyskää) vastaan ja *Pasteurella multocidan* aiheuttamaa jälkitautilia vastaan. Immunitietin ilmoitetaan muodostuvan 14 vuorokaudessa, ja sen ilmoitetaan kestävän 6 kuukautta.

Rokote annetaan kahtena lihaksensisäisenä ruiskeena, joiden välillä on 2–3 viikon tauko. Immunitietisuojaan muodostamiseksi emakoilla ensimmäinen annos (3 ml) tulisi antaa 4–5 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa ja toinen annos (3 ml) vähintään 2 viikkoa ennen laskettua porsimisaikaa. Immunitietisuojaan muodostamiseksi porsailla ensimmäinen annos (2 ml) tulisi antaa porsaiden ollessa 6–8 viikon ikäisiä ja toinen annos (2 ml) 14–21 vuorokautta myöhemmin.

Valmisteele on myönnetty myyntilupa viitejäsenvaltiossa (Slovakian tasavalta) 7 vuodeksi. Tämä lausuntopyyntö liittyy hakemukseen, joka koskee tuotteen keskinäistä tunnustamista Puolassa ja Espanjassa. Arviointivaiheen päättyessä menettelyyn osallistuvista jäsenvaltioista Puola oli valmis myöntämään myyntiluvan. Espanja oli myöntämistä vastaan, mikä johti tähän lausuntomenettelyyn. Luvan myöntämisen tälle eläinlääkevalmisteele katsottiin saattavan aiheuttaa mahdollisen vakavan riskin ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle valmisteen laatuun ja tehokkuuteen liittyvien huoltien perusteella.

Ensinnäkin huomautettiin, että rokotteen sisältämät *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyypit (2, 9 ja 11) eivät perustu Espanjassa vallitsevaan eläinten epidemiatilanteeseen, jossa vallalla ovat serotyypit 2, 4 ja 7. Lisäksi Espanja katsoi, että riittäviä perusteita ei ollut esitetty *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocidan* eri serotyyppien sisällyttämiselle samaan rokotteeseen. Näiden laatua koskevien seikkojen lisäksi Espanja katsoi myös, että sallittu formaldehydijäämä valmisteessa oli liian korkea. *P. multocidan* serologisen vasteen ja immunitietisuojaan korrelaatiota koskevien huolenaiheiden osalta Espanja katsoi, että korrelaation puuttuessa ei tällä antigeenillä ole myöskään todistettua korrelaatiota kaneilla tehtyjen eränvahvuustestien ja sioilla testatun tehokkuuden välillä. Tämän seurauksena huolenaiheena oli, että erien koostumuksen yhtäpitävyyttä ei voitu taata.

A. pleuropneumoniae tehoa koskevat huolenaiheet liittyivät siihen, että Apx-toksiinien olemassaoloa lopputuotteessa ei ollut varmistettu ja että APP-serotyyppi 11:n altistustutkimukset puuttuivat. Lisäksi katsottiin, että kenttätutkimukset eivät olleet riittäviä eivätkä ne vahvistaneet suoraan APP:n olemassaoloa eivätkä sisältäneet asianmukaista kliinisten tunnusmerkkien tai muiden tehokkuuden parametrien seurantaa. Vakuuttavien tietojen puuttuminen *P. multocidan* tehon tueksi katsottiin erityiseksi heikkoudeksi.

2. Laadun ja tehokkuuden arviointiin liittyvät seikat

Laatua koskevat seikat:

Hakija on toimittanut tietoja, jotka vahvistavat sen, että tuotteen sisältämiä APP-serotyyppejä esiintyy menettelyyn osallistuvissa jäsenvaltioissa. Lisäksi on esitetty perusteita, jotka tukevat Apx-toksiinien merkitystä tärkeinä immuniteettisuojaajia välittävinä antigeeneinä. Tätä tukevat myös Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) monografian 2008/1360 vaatimukset. Valmisteen sisältämien Apx-toksiinien (Apx I, Apx II ja Apx III) aikaansaama immuniteettisuojaaja kohdistuu serotyyppeihin, joita esiintyy jäsenvaltioissa, joissa tuotetta oli tarkoitus käyttää. Tämän vuoksi katsottiin, että valmisteen sisältämät APP-serotyypit ovat asiaankuuluvia, ja siksi APP-komponenttien sisällyttäminen rokotteeseen oli riittävästi perusteltua.

Hakija on toimittanut kenttätutkimustietoa ja sen täydennyksenä kirjallisuustietoja osoittamaan, että *P. multocida* aiheuttaa usein yhdessä APP:n kanssa rinnakkaistulehduksen hengitystiesairauksia sairastavilla sioilla. Lisäksi toimitettiin kenttätutkimustietoa tiloilta, joilla esiintyy samanaikaisesti sekä APP:tä että *P. multocida*. Näissä tutkimuksissa verrattiin kliinisiä tuloksia hengitystiesairauksia sairastavilla sioilla, jotka on rokotettu joko APPM Resipharmaalla tai kilpailevalla, ainoastaan APP:tä sisältävällä valmisteella. Tietojen puutteellisuuden (ks. alla) takia PMA:n sisällyttämistä valmisteeseen ei kuitenkaan voitu hyväksyä.

Euroopan farmakopeassa (Ph. Eur. 0062) sallittu formaldehydijäämä voi olla yli 0,5 g/L edellyttäen, että tämän pitoisuuden turvallisuus on osoitettu. Hakija on osoittanut, että formaldehydin ylärajan mukainen pitoisuus ei ole aiheuttanut merkittäviä haittavaikutuksia yksittäis-, toisto- ja yliannostustutkimuksissa, kenttätutkimuskäytössä tai tiineillä emakoilla suoritetuissa turvallisuustutkimuksissa. Koska formaldehydi on mainittu neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteen II eläinlääkejäämien enimmäismäärien luettelossa, on hyväksytty, ettei kansanterveyden turvaamiseksi ole tarpeen esittää jäämän enimmäismäärää. Muuta turvallisuuteen liittyvää huomautettavaa ei näyttäisi olevan siitä formaldehydin pitoisuudesta, joka voi olla tuloksena ehdotetun formaldehydipitoisuuden sisältävän valmisteen antamisesta, ja katsottiin, että valmisteen formaldehydipitoisuus on hyväksyttävä.

Alustavat huomautukset koskivat tuotannon aikaisten ja valmista tuotetta koskevien valvontaparametrien asianmukaisuutta tuotannon yhtäpitävyyden varmistamiseksi. Hakija / myyntiluvan haltija kehitti uusia prosessinaikaisia testejä, joiden avulla antigeenitasoja voidaan valvoa inaktivaatioprosessin jälkeen. Nämä testit (APP:n modifioitu agglutinaatiotesti (MAT) ja PMA:n optisen tiheyden (OD) mittausta 540 nm:ssä) olivat validoituja. Lisäselvityksiä pyydettiin kuitenkin seuraavien tulosten yhteydestä toisiinsa: ennen inaktivaatiota mitatut antigeenipitoisuudet (CFU/ml kunkin komponentin osalta), inaktivaatioprosessin jälkeiset spesifikaatiot (APP:n MAT ja PMA:n OD_{540nm}) sekä serologinen vahvuusmääritys. Hakija / myyntiluvan haltija suoritti jatkotutkimuksen ja validoinnin varmistaakseen prosessinaikaisessa ja valmiin tuotteen testauksessa käytettävät spesifikaatiot. Näiden voitiin katsoa olevan riittäviä, kunhan selvityksen joitakin kohtia muokattaisiin tarvittavasti.

Kaksi seikkaa vaati erityistä keskustelua: ensiksi se, että APP serotyyppi 11:lle ei ole tehty altistustestausta, ja toiseksi se, ettei eri erien spesifikaatioista ole tarkkaa tietoa, koska *P. multocida* -komponentin teho perustuu pääasiassa kenttätutkimuksiin.

APP serotyyppi 11:n altistustestin puuttumiseen hakija vastaa, että kaikki kolme Apx-ryhmää ovat mukana rokotteessa. Toksigeenisen ryhmän merkitys tulee esiin monografian 2008/1360 kohdassa 2.2.2. Immunogeenisyys: ”Altistuskanta seuraavaan testiin valitaan siten, että altistus varmasti tapahtuu kaikille etiketissä mainittavien serotyyppien tuottamille Ap-toksiineille...”. Koska serotyyppit 9 ja 11 kuuluvat samaan toksigeeniseen ryhmään (ryhmä 1, tuottaa Apx1:tä ja Apx2:ta) ja koska serotyyppi 2 kuuluu toksigeeniseen ryhmään 2, joka tuottaa Apx2:ta ja Apx3:a, tämän Euroopan farmakopean vaatimuksen katsottiin tulleen täytetyksi serotyyppijä 2 ja 9 koskevien altistustutkimusten myötä. Hakija on toimittanut EDQM:n (Euroopan neuvoston lääkkeiden laatuasioista vastaava yksikkö) ja Euroopan farmakopeakomission asiantuntijaryhmä 15V:n puheenjohtajan lausunnot, jotka tukevat tätä tulkintaa.

P. multocida tehon osalta hakijaa / myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan lisätietoa kenttätutkimuksissa käytetyistä rokote-eristä sekä lisäselvitystä tutkimusten yksityiskohdista *P. multocida* -komponentin tehon osoittamiseksi. Toimitettujen tietojen ei katsottu olevan riittäviä tukemaan *P. multocida* -komponenttia koskevaa väitettä (kuvaus alla), joten tuotantoparametrien ja PMA:n tehoa koskevien tietojen välistä yhteyttä ei voitu pitää hyväksyttävänä.

Tehokkuuteen liittyvät seikat:

Altistustutkimuksia ei ollut suoritettu kohdennetusti APP-serotyyppi 11:llä, ja tästä syystä Espanja oli pyytänyt, että APP 11 -komponentin teho varmistettaisiin. Todettiin, että kaikki kolme Apx-toksigeeniryhmää ovat mukana rokotteessa. Toksigeenisen ryhmän merkitys tulee esiin monografian 2008/1360 kohdassa 2.2.2. Immunogeenisyys: ”Altistuskanta seuraavaan testiin valitaan siten, että altistus varmasti tapahtuu kaikille etiketissä mainittavien serotyyppien tuottamille Ap-toksiineille...”. Koska serotyyppit 9 ja 11 kuuluvat samaan toksigeeniseen ryhmään (ryhmä 1, tuottaa Apx1:tä ja Apx2:ta), ja koska serotyyppi 2 kuuluu toksigeeniseen ryhmään 2, joka tuottaa Apx2:ta ja Apx3:a, tämän Euroopan farmakopean vaatimuksen katsottiin tulleen täytetyksi serotyyppijä 2 ja 9 koskevien altistustutkimusten myötä. Tätä näkemystä tukivat hakijan / myyntiluvan haltijan hankkimat lausunnot EDQM:ltä ja Ryhmä 15V:n puheenjohtajalta.

Euroopan farmakopean ohjeistus katsotaan ensisijaiseksi vaatimukseksi tehon osoittamisessa. Monografian tulkinnan ja sitä tukevan EDQM:n lausunnon perusteella katsottiin, että myyntiluvan haltijan tekemät mainittuihin kantoihin kohdistuvat altistuskokeet täyttivät esitetyt vaatimukset. Haltija on myös toimittanut lisätietoa, joka tukee APP-serotyyppien 9 ja 11 välistä läheistä antigeenistä yhteyttä. Koska APPM Respipharm on täyttänyt Euroopan farmakopean tehokkuusvaatimukset ja koska toimitettu lisätieto tukee APP-serotyyppien 9 ja 11 välistä läheistä antigeenistä yhteyttä, ei katsota olevan perusteltua vaatia uusia altistustutkimuksia. Lisäksi eläinten hyvinvointia perusteena käyttäen katsotaan, että uudet altistustutkimukset APP-serotyyppien 9 ja 11 osalta ovat tarpeettomia eikä niitä tulisi vaatia.

P. multocida -komponentin rokotteeseen sisällyttämisen perusteluina hakija / myyntiluvan haltija on toimittanut kenttätutkimustietoa seurantatutkimuksesta ja sen täydennyksenä kirjallisuusviitteitä osoittamaan, että *P. multocida* aiheuttaa usein yhdessä APP:n kanssa rinnakkaistulehduksen hengitystiesairauksia sairastavilla sioilla. Lisäksi kenttätutkimustietoja on kerätty tiloilta, joilla APP ja *P. multocida* esiintyvät samanaikaisesti. Tutkimuksissa on verrattu kliinisiä tuloksia hengitystiesairauksia sairastavilla sioilla, jotka on rokotettu joko APPM Respipharmilla tai kilpailevalla, ainoastaan APP:tä sisältävällä valmisteella. Usean vuoden (ainakin 2004–2008) aikana kerätyt tiedot koskevat yhteensä 163 061 sikaa, joista 93 460 oli rokotettu APPM Respipharmilla, 37 541 oli saanut APP-rokotteen ilman *P. multocida*a ja 32 060 oli kokonaan rokottamatta. Analyysissä selvitettiin APP:n tai *P. multocida*n aiheuttamaa kuolleisuutta ja teuraseläinten keuhkojen hylkäämisen yleisyyttä (viittaa kudosaivuriin) sioilla, jotka on rokotettu APPM Respipharmilla. Komitea oli lausunnotonettelyn kuluessa hyväksynyt *P. multocida* -komponentin rokotteeseen sisällyttämistä koskevat perustelut.

Eläimille tarkoitettuja yhdistelmärokotteita koskevassa ohjeistuksessa² sanotaan että "*Altistustestien poisjättäminen on hyväksyttävissä vain harvoissa, täysin perusteltavissa tapauksissa*". Lisäksi direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, liitteessä I (Osa 4, Tehoa koskevat kokeet, Kenttätutkimukset) sanotaan: "*Ellei tehoa voida osoittaa laboratoriotutkimuksilla, kenttätutkimusten tulokset voidaan yksinään katsoa riittäviksi*". Hakija / myyntiluvan haltija perusteli erillisten *P. multocida*an kohdennettujen altistustutkimusten puuttumista sillä, että mielekkäiden altistustutkimuksien toteuttamiseen liittyy tunnettuja vaikeuksia. Lisäksi hakija / myyntiluvan haltija esitti julkaistua kirjallisuutta tukemaan näkemystään, että *P. multocida* osaltaan vaikuttaa APP:n aiheuttaman sairauden etenemiseen. Periaatteessa hakijan / myyntiluvan haltijan perustelu erillisten altistustutkimusten puuttumisesta hyväksyttiin. Komitea oli kuitenkin varsin huolestunut *P. multocida*an tehoa koskevien kenttätutkimusten laadusta ja kelpoisuudesta.

Koska hakija / myyntiluvan haltija tarjoutui toimittamaan *P. multocida* -komponentin tehoa tukevaa kenttätutkimustietoa, hakijaa / myyntiluvan haltijaa pyydettiin selvittämään, olivatko APPM Respiharmilla rokotetut eläimet, kilpailevalla valmisteella rokotetut eläimet ja rokottamattomat verrokkit olleet samoissa tiloissa kussakin kohteessa, mikä olisi mahdollistanut eri rokotteiden tehon vertailun pätevällä tavalla. Eläinrokotteiden kenttäkokeita koskevan ohjeistuksen³ mukaan "*Kyseisten kahden eläinryhmän on sijaittava mahdollisimman vastaavissa tiloissa (ts. sama tila/sama eläinsuoja/sama erä) tai ainakin mahdollisimman samankaltaisissa (esim. sama tila/eri eläinsuoja/sama erä) tiloissa.*" Tutkimusprotokollasta käy ilmi, että eri rokotteilla rokotetut siat olivat olleet sijoitettuina samalla tilalla eri halleissa (eläinsuojissa), mikä on hyväksyttävää.

Esiin on noussut kysymys siitä, miten tuloksia oli arvioitu, ja erityisesti siitä, miten kuolleisuuden ja keuhkojen hylkäämisen oli osoitettu liittyvän nimenomaan *A. pleuropneumoniae*- tai *P. multocida* -bakteereihin. Tämä katsottiin tärkeäksi, koska *P. multocida* aiheuttamat patologiset muutokset eivät ole spesifejä tämän eliön aiheuttamille tulehduksille. Hakija / myyntiluvan haltija vahvisti, että taudinmääritykset olivat kokeneiden eläinlääkäreiden tekemiä ja että ne perustuivat eläinten aiempaan tautihistoriaan ja ruhonavauksiin. Hakija katsoo, että keuhkoissa nähtävät patologiset muutokset eroavat sen mukaan, onko aiheuttajana *Actinobacillus pleuropneumoniae* vai *Pasteurella multocida*. Erojen havaitsemista perustellaan sillä, että teurastamoiden kokenut eläinlääketieteellisen koulutuksen saanut henkilöstö pystyy tunnistamaan tyypilliset kudosaauriot. Vaikka nämä vauriot eivät ole spesifejä kyseiselle patogeenille, niiden avulla voidaan tehdä ero patalogialtaan erilaisten hengitystieaurioiden suhteen, ja kyseenalaisissa tapauksissa määrityksen tueksi tehdään bakteerieristys. Rokottamattomien sikojen keuhkoista tehtyjen bakteerieristysten yleisyys antoi jonkin verran viitettä tutkittavan aineen esiintymisestä tilalla, ja patologian kokemukseen liitettynä sen voitaisiin katsoa jossakin määrin tukevan luokitteluprosessia.

Kenttätutkimuksissa käytetyn APPM Respiharm -rokote-erän (-erien) merkitys tuli selvittää. Erityisesti hakijan / myyntiluvan haltijan tuli selvittää, missä määrin erien voitiin katsoa vastaavan *P. multocida*ta vaadittavaa vähimmäisvahvuutta. Hakija / myyntiluvan haltija toimitti tietoa kenttätutkimuksissa käytettyjen rokote-erien antigeenipitoisuudesta. Osa hakijan / myyntiluvan haltijan toimittamasta kenttätutkimustiedosta vahvisti, että antigeeniä oli kyseisissä tutkimuksissa yhtä paljon tai vähemmän kuin valmistelle annettu vähimmäispitoisuus. Näissä nimenomaisissa tutkimuksissa syntyi kuitenkin serologinen vaste, mutta tehon (kliiniset merkit) ja voimakkuuden välistä korrelaatiota ei voitu osoittaa. Hakija / myyntiluvan haltija toimitti seurantatutkimuksessa käytetyistä eristä lisätietoja, jotka olivat erehdyksessä jääneet pois. Saatujen tietojen mukaan käyttöön oli hyväksytty ainoastaan voimakkuuden alarajan selvästi ylittävät erät.

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>

Koska hakijan / myyntiluvan haltijan tarkoituksena oli osoittaa PMA-komponentin teho vertaamalla APPM Respipharmmin tehoa vertailuvalmisteisiin, toisen rokotteen (vain *A. pleuropneumoniae* sisältävä) koostumus oli selvitettävä. Erityisesti pyydettiin osoittamaan, että tämä rokote kattoi koko Apx-toksiiniryhmän. Hakija / myyntiluvan haltija selvitti muiden vertailussa mukana olevien valmisteiden koostumuksen ja vahvisti, että niiden annossa oli noudatettu suositusaikatauluja. Näyttö osoitti, että kaikki vertailussa mukana olleet valmisteet sisältävät saman vahvuisia Apx-antigenejä kuin tutkittava valmiste, joten vertailua voitiin pitää perusteltuna.

Käytetyistä tilastollisista menetelmistä ei ollut yksityiskohtaista tietoa eikä kenttätutkimuksista ollut täydellisiä raportteja. Hakija / myyntiluvan haltija toimitti pyydetyn selvityksen, josta kävi ilmi, mitä tilastollista analyysiä oli käytetty. Lisäksi saatiin myös raportit kenttätutkimuksista. Vaikka näistä saatiin yksityiskohtaisempaa tietoa kuin aiemmin oli ollut saatavilla, tiedot eivät olleet riittäviä vahvistamaan tutkimusten validiteettia *P. multocida*n väitetyn tehon tukemiseksi. Komitea huomautti, että hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamattomuus heikensi seurantatutkimuksen sisällön tasoa oleellisesti. Riippumatta komitean varauksellisesta suhtautumisesta tutkimusten puutteisiin todettiin myös, ettei hakija / myyntiluvan haltija ollut toimittanut tietoa, joka tukisi väitettä *P. multocida*a vastaan saatavan immuniteettisuojaan alkamisajankohdasta ja kestosta.

Myyntiluvan epäämisen suurin syy liittyi siihen, että *P. multocida* -komponentin tehon tueksi ei ollut todisteita. Kenttätutkimusten tiedot olivat puutteelliset eikä niistä selvinnyt, että PMA:n sisällyttämisestä rokotteeseen olisi mitään erityistä hyötyä. Tätä tuki osittain se seikka, että *P. multocida* on jälkitaudin aiheuttaja ja mahdollisesti havaittujen etujen voidaan yhtä hyvin katsoa johtuvan varsinaisen taudinaiheuttajan (*A. pleuropneumoniae*) aiheuttaman sairauden ilmaantuvuuden vähenemisestä APP-rokotteen ansiosta. Näiden seikkojen valossa komitea totesi, että *P. multocida* serotyyppi A -komponentin tehoa ei ollut riittävästi osoitettu, ja siksi osoitetun hyödyn puuttuessa riski-hyötyanalyysi on ilman muuta negatiivinen.

PERUSTEET MYYNTILUPIEN MYÖNTÄMISEN EPÄÄMISELLE JA VOIMASSA OLEVAN MYYNTILUVAN PERUUTTAMISELLE

Koska

- eläinlääkevalmistekomitea katsoi, että hakijan toimittamissa tiedoissa on *Pasteurella multocida* serotyyppi A -komponentin tehon osoittamiseen liittyviä merkittäviä puutteita
- eläinlääkevalmistekomitea katsoi näiden puutteiden perusteella, ettei *P. multocida* serotyyppi A -komponentin tehoa tukevia tietoja ole toimitettu
- kyseisen komponentin hyötyä koskevan näytön puuttuessa eläinlääkevalmistekomitea katsoi, että riski-hyötyanalyysi *P. multocida* serotyyppi A -komponentin osalta on negatiivinen, eli se aiheuttaa ihmisen tai eläimen terveydelle tai ympäristölle vakavan riskin, joka ei ole hyväksyttävissä,

eläinlääkevalmistekomitea on suositellut myyntilupien myöntämisen epäämistä ja voimassa olevan myyntiluvan peruuttamista.

Myyntiluvan palauttamisen ehdot esitetään liitteessä III.

LIITE III
MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EHDOT

Viitejäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistaa, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

P. multocida -komponentin teho tulee osoittaa toimittamalla asianmukaisten, kontrolloitujen tutkimusten aineistot, joista selkeästi käy ilmi, että PMA:n sisällyttämisestä rokotteeseen on erityistä hyötyä. *P. multocidalla* suoritettun eränavhvuustutkimuksen avulla tulee voida erotella hyväksyttävät ja liian alhaiset eränavhvuudet.