

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LE NOM, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE, LES ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE
D'ADMINISTRATION, LE TEMPS D'ATTENTE ET LE DEMANDEUR/TITULAIRE
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
République slovaque ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspension injectable	Souches d'<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produisant les toxines Apx I, ApxII et ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Titre moyen d'anticorps agglutinants après vaccination chez le lapin	Porcs	Injection intramusculaire profonde dans le muscle du cou. <u>Truies gravides:</u> Primo-vaccination: première injection 4 à 5 semaines avant la date prévue de mise bas Seconde injection au moins 2 semaines avant la date prévue de mise bas Rappel: une injection 2 à 3 semaines avant chaque mise bas <u>Porcelets sevrés</u> Première injection: à l'âge de 6 à 8 semaines Revaccination: après 14 à 21 jours	<u>Truies gravides:</u> Dose de vaccin: 3 ml <u>Porcelets sevrés:</u> Dose de vaccin: 2 ml	Zéro jour

¹ Autorisation de mise sur le marché octroyée

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Espagne	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspension injectable	Souches d'<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produisant les toxines Apx I, ApxII et ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Titre moyen d'anticorps agglutinants après vaccination chez le lapin	Porcs	Injection intramusculaire profonde dans le muscle du cou. <u>Truies gravides:</u> Primo-vaccination: première injection 4 à 5 semaines avant la date prévue de mise bas Seconde injection au moins 2 semaines avant la date prévue de mise bas Rappel: une injection 2 à 3 semaines avant chaque mise bas <u>Porcelets sevrés</u> Première injection: à l'âge de 6 à 8 semaines Revaccination: après 14 à 21 jours	<u>Truies gravides:</u> Dose de vaccin: 3 ml <u>Porcelets sevrés:</u> Dose de vaccin: 2 ml	Zéro jour

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Pologne	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspension injectable	Souches d'<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produisant les toxines Apx I, ApxII et ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Titre moyen d'anticorps agglutinants après vaccination chez le lapin	Porcs	Injection intramusculaire profonde dans le muscle du cou. Truies gravides: Primo-vaccination: première injection 4 à 5 semaines avant la date prévue de mise bas Seconde injection au moins 2 semaines avant la date prévue de mise bas Rappel: une injection 2 à 3 semaines avant chaque mise bas Porcelets sevrés Première injection: à l'âge de 6 à 8 semaines Revaccination: après 14 à 21 jours	<u>Truies gravides:</u> <u>Dose de vaccin: 3 ml</u> <u>Porcelets sevrés:</u> <u>Dose de vaccin: 2 ml</u>	Zéro jour

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU REFUS DE L'OCTROI DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DE LA SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EXISTANTE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'APPM RESPIPHARM

1. Introduction

APPM RespiPharm est un vaccin multi-composant bactérien à cellules entières inactivé au formaldéhyde, contenant trois souches d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* (sérotypes 2, 9 et 11) et une souche de *Pasteurella multocida* (sérotype A), ainsi que du gel d'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.

Le produit est indiqué pour une utilisation chez les porcs (truies et porcelets sevrés) âgés de 6 semaines et vise à induire une immunisation active des truies et des porcelets contre la pleuropneumonie due à *Actinobacillus pleuropneumoniae* et contre une infection secondaire par *Pasteurella multocida*. Il est précisé que l'immunité apparaît après 14 jours et que sa durée est de 6 mois.

L'administration consiste en deux injections intramusculaires espacées de 2 à 3 semaines. Pour l'immunisation des truies, la première dose (3 ml) doit être administrée 4 à 5 semaines avant la date prévue de mise bas et la seconde injection (3 ml) au moins 2 semaines avant la date prévue de mise bas. Pour l'immunisation des porcelets, la première dose (2 ml) doit être administrée à l'âge de 6 à 8 semaines, suivie d'une seconde dose (2 ml) 14 à 21 jours plus tard.

Le produit est autorisé dans l'État membre de référence (la République slovaque) depuis 7 ans. La présente saisine fait suite à une demande de reconnaissance mutuelle du produit en Pologne et en Espagne. Lors de la conclusion de la phase d'évaluation de la procédure, l'État membre concerné, la Pologne, était prêt à délivrer une autorisation de mise sur le marché. L'Espagne a soulevé des objections, qui ont déclenché la présente procédure de saisine, car il a été considéré que l'autorisation de ce médicament vétérinaire peut présenter un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, du fait d'inquiétudes concernant la qualité et l'efficacité.

En bref, des craintes ont été exprimées de ce que la composition du vaccin en sérotypes d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* (2, 9 et 11) ne soit pas fondée sur la situation épizootologique prévalant en Espagne, où les sérotypes les plus fréquents sont 2, 4 et 7. De plus, l'Espagne a considéré qu'une justification adéquate n'avait pas été fournie pour l'inclusion des différents sérotypes d'*A. pleuropneumoniae* et de *P. multocida* dans le même vaccin. L'Espagne a également estimé qu'en plus de ces aspects liés à la qualité, le niveau de formaldéhyde résiduel autorisé était trop élevé. Du fait d'inquiétudes liées à la corrélation entre la réponse sérologique dirigée contre *P. multocida* et la protection, l'Espagne considère que la corrélation est inexistante et qu'elle n'est pas non plus démontrée entre le test d'activité sur lot effectué chez le lapin et l'efficacité chez les porcs pour cet antigène. En conséquence, on craignait qu'une qualité constante ne puisse être assurée entre les différents lots.

Les inquiétudes concernant l'efficacité d'*A. pleuropneumoniae* (APP) étaient liées à une absence de confirmation des toxines Apx dans le produit fini et à l'absence d'études de provocation spécifiques avec le sérotype 11 d'APP. De plus, il a été considéré que les études sur le terrain n'étaient pas appropriées et manquaient de confirmation directe de la présence d'APP ou de surveillance appropriée des signes cliniques ou d'autres paramètres d'efficacité. Le manque de données convaincantes présentées pour étayer l'efficacité de *P. multocida* a été considéré comme constituant une faiblesse particulièrement importante.

2. Évaluation des aspects relatifs à la qualité et à l'efficacité

Aspects relatifs à la qualité:

Le demandeur a fourni des données qui confirment que les sérotypes d'APP contenus dans le produit sont présents dans les États membres concernés. De plus, une argumentation a été présentée, qui étaye l'importance des toxines Apx comme antigènes jouant un rôle important dans la médiation de la protection, ce qui est également soutenu par les exigences de la monographie Ph. Eur. spécifique (2008/1360). Les toxines Apx présentes dans le produit (Apx I, Apx II et Apx III) sont appropriées pour conférer une protection contre les sérotypes présents dans les États membres où il est prévu d'utiliser le produit. Par conséquent, il a été convenu que les sérotypes d'APP contenus dans le produit sont pertinents et donc que l'inclusion de composants APP dans le vaccin était correctement justifiée.

Le demandeur a présenté des données de terrain, complétées par des données bibliographiques, pour indiquer que *P. multocida* provoque de fréquentes co-infections avec APP chez les porcs atteints de maladie respiratoire. De plus, les données de terrain étaient présentées en comparant les critères d'évaluation cliniques chez des porcs atteints de maladie respiratoire dans des fermes où APP et *P. multocida* (PmA) sont présents simultanément et qui ont été vaccinés soit par APPM Respipharm, soit par un produit concurrent contenant uniquement APP. Toutefois, étant donné les insuffisances de ces données (voir ci-dessous), une justification de l'inclusion de PmA dans le produit n'a pas pu être acceptée.

La Ph. Eur. (0062) autorise des niveaux de formaldéhyde résiduel supérieurs à 0,5 g/l, à condition qu'il ait été démontré que le niveau ne présente pas de risque. Le demandeur a montré que le produit contenant la limite maximale de formaldéhyde proposée n'a pas fait apparaître de réactions indésirables significatives au cours d'études de doses uniques, de doses répétées et de surdosage, ni pendant son utilisation sur le terrain, ni dans des études de sécurité menées chez des truies gravides. Le formaldéhyde figurant sur la liste de l'annexe II du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil relatif aux limites maximales de résidus (LMR), il a été accepté qu'il n'est pas nécessaire pour la protection de la santé publique de fixer une limite maximale de résidus. Par conséquent, il ne semble pas qu'il y ait d'autres inquiétudes en matière de sécurité concernant les niveaux de formaldéhyde pouvant résulter de l'administration du produit contenant du formaldéhyde aux niveaux proposés. Il a donc été convenu que le niveau de formaldéhyde contenu dans le produit était acceptable.

Initialement, il y avait des inquiétudes quant à la capacité des paramètres en place pour le contrôle pendant la production et du produit fini à assurer une qualité constante de la production. Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) avait développé des tests supplémentaires pratiqués en cours de procédé pour contrôler les concentrations en antigènes après l'inactivation. Ces tests (test d'agglutination modifié pour APP et densité optique à 540 nm pour PmA) avaient été validés; cependant, d'autres questions ont été soulevées concernant le lien entre les taux initiaux d'antigènes avant inactivation (UFC/ml pour tous les composants), les spécifications après inactivation (test d'agglutination modifié pour APP et DO à 540 nm pour PmA) et le test d'activité sérologique. Le demandeur/TAMM avait réalisé des analyses et une validation complémentaires pour étayer les spécifications des tests en cours de procédé et sur le produit fini, qui pourraient être considérées comme étant appropriées, à condition de bien traiter certains points à clarifier.

Deux points demandent à être discutés en particulier: premièrement, le fait que l'étude de provocation n'a pas été réalisée avec le sérotype 11 d'APP et deuxièmement, le fait qu'il n'y a aucune information sur les spécifications précises des lots utilisés, parce que l'efficacité du composant *P. multocida* est principalement fondée sur des données de terrain.

Concernant l'absence d'une étude de provocation réalisée avec le sérotype 11 d'APP, le point de vue du demandeur est en partie que les trois groupes de toxines Apx sont représentés dans le vaccin. L'importance du groupe toxigène est étayée par la monographie spécifique (2008/1360), qui précise (paragraphe 2.2.2 Immunogénicité) que «la souche utilisée pour le test de provocation suivant est choisie de façon à assurer un test de provocation avec chaque toxine Ap produite par les sérotypes à indiquer sur l'étiquette ... ». Étant donné que les sérotypes 9 et 11 appartiennent au même groupe toxigène (groupe 1, produisant Apx1 et Apx2) et que le sérotype 2 appartient au groupe toxigène 2, produisant Apx2 et Apx3, cette exigence de la Ph. Eur. a été considérée comme étant respectée dans les études de provocation menées avec les sérotypes 2 et 9. Le demandeur a fourni des avis émis par la DEQM et le président du groupe 15V, qui soutiennent cette interprétation.

Concernant le lien avec l'efficacité de *P. multocida*, il a été demandé au demandeur/TAMM de fournir des informations supplémentaires sur les lots de vaccin utilisés pendant les études de terrain et des clarifications complémentaires sur les détails des études, suffisantes pour justifier une revendication d'efficacité pour le composant *P. multocida*. Les données présentées n'ont pas été considérées comme appropriées pour étayer une revendication pour le composant *P. multocida* (discussion ci-dessous); un lien entre les paramètres de production et l'efficacité pour PmA n'a donc pas pu être accepté.

Aspects relatifs à l'efficacité:

Il n'a pas été effectué d'étude de provocation spécifique avec le sérotype 11 d'APP comme agent de provocation; l'Espagne ayant lancé la procédure de saisine avait donc demandé une confirmation de l'efficacité du composant APP 11. Il a été pris note du fait que l'ensemble des 3 groupes toxigènes Apx sont représentés dans le vaccin. L'importance du groupe toxigène est étayée par la monographie spécifique (2008/1360), qui précise (paragraphe 2.2.2 Immunogénicité) que «la souche utilisée pour le test de provocation suivant est choisie de façon à assurer un test de provocation avec chaque toxine Ap produite par les sérotypes à indiquer sur l'étiquette ... ». Étant donné que les sérotypes 9 et 11 appartiennent au même groupe toxigène (groupe 1, produisant Apx1 et Apx2) et que le sérotype 2 appartient au groupe toxigène 2, produisant Apx2 et Apx3, cette exigence de la Ph. Eur. a été considérée comme étant respectée dans les études de provocation menées avec les sérotypes 2 et 9. Cet avis était corroboré par d'autres avis collectés par le demandeur/TAMM auprès de la DEQM et du président du groupe 15V.

Il est considéré que les exigences principales concernant la démonstration de l'efficacité sont fixées par la Ph. Eur. Sur la base d'une interprétation de la monographie spécifique appuyée par la DEQM, il a été considéré que le demandeur a respecté ces exigences par le choix des souches utilisées pour la provocation. Des informations supplémentaires étayant la parenté antigénique étroite entre les sérotypes 9 et 11 d'APP ont également été présentées. Étant donné qu'APPM Respipharm a répondu aux exigences de la Ph. Eur. en matière d'efficacité et compte tenu des données supplémentaires présentées à l'appui d'une parenté antigénique étroite entre les sérotypes 9 et 11 d'APP, il est considéré qu'une demande d'études de provocation supplémentaires n'est pas justifiée et de plus, que pour des motifs de bien-être des animaux, des études de provocation supplémentaires avec le sérotype 11 d'APP ne sont pas nécessaires et ne doivent pas être demandées.

En ce qui concerne la justification de la présence du composant *P. multocida* dans le vaccin, le demandeur/TAMM a fourni des données de terrain d'une étude de surveillance, complétées par des données bibliographiques, pour indiquer que *P. multocida* provoque de fréquentes co-infections avec APP chez les porcs atteints de maladie respiratoire. De plus, des données de terrain ont été collectées en comparant les critères d'évaluation cliniques chez des porcs atteints de maladie respiratoire dans des fermes où APP et *P. multocida* (PmA) sont présents simultanément et qui ont été vaccinés soit par APPM Respipharm soit par un produit concurrent contenant uniquement APP. Les données ont été recueillies sur de nombreuses années (au moins de 2004 à 2008) et incluaient 163.061 porcs au total, dont 93.460 avaient été vaccinés avec APPM Respipharm, 37.541 avaient été traités par un vaccin contenant APP sans *P. multocida* et 32.060 porcs n'avaient pas été vaccinés. Ces données n'étaient pas à la disposition de l'État membre concerné lors de la demande initiale et ont été présentées plus tard au cours de la procédure de saisine et également au CMDv sous forme de résumé. L'analyse avait porté sur la fréquence de la mortalité et des saisies de poumons au moment de l'abattage (indicatives de la présence de lésions) dues soit à APP soit à *P. multocida* chez les porcs vaccinés avec APPM Respipharm. La justification de l'inclusion du composant *P. multocida* dans le vaccin a été acceptée par le comité au cours de la procédure de saisine.

Le document d'orientation sur les exigences pour les vaccins vétérinaires combinés² précise que «*La suppression des tests de provocation n'est acceptable que dans de rares cas et doit être pleinement justifiée*» et de plus l'annexe I de la directive 2001/82/CE telle que modifiée (Huitième partie Essais d'efficacité, études sur le terrain), énonce: «*Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable*». Le demandeur/TAMM avait justifié l'absence d'études de provocation avec *P. multocida* en se fondant sur le fait qu'il y a des difficultés reconnues pour conduire des études de provocation significatives. De plus, des articles de la littérature scientifique publiée ont été présentés pour étayer le point de vue selon lequel *P. multocida* intervient dans l'aggravation de la maladie due à APP. En principe, la justification du demandeur/TAMM présentée pour l'absence d'études de provocation spécifiques a été acceptée. Toutefois, le comité a exprimé de fortes inquiétudes concernant la qualité et la validité des études sur le terrain présentées à l'appui de l'efficacité de *P. multocida*.

Étant donné que le demandeur/TAMM a proposé d'étayer l'efficacité du composant *P. multocida* par des données de terrain, il lui a été demandé de clarifier si les animaux vaccinés avec APPM Respipharm ou un vaccin concurrent et les témoins non vaccinés avaient été hébergés ensemble sur chaque site, ce qui aurait pu permettre de faire une comparaison valable de l'efficacité des vaccins respectifs. Le document d'orientation relatif aux essais sur le terrain avec des vaccins vétérinaires³ indique que «*l'environnement dans lequel les deux groupes d'animaux sont hébergés doit être aussi équivalent que possible (c'est-à-dire même ferme/grange/lot) ou au moins aussi similaire que possible (p. ex. même ferme/grange différente/même lot)*». Il a été confirmé que, conformément au protocole de l'étude, les groupes de porcs vaccinés par des vaccins différents avaient été hébergés dans la même ferme dans des bâtiments (granges) différents, ce qui est acceptable.

Il y avait aussi des inquiétudes concernant la manière dont les résultats avaient été évalués, en particulier la façon dont la mortalité et les saisies de poumons avaient été définitivement attribuées à *A. pleuropneumoniae* ou à *P. multocida*. Cela a été considéré comme étant important car les modifications pathologiques dues à *P. multocida* ne sont pas spécifiques d'une infection due à cet organisme. Le demandeur/TAMM a confirmé que le diagnostic avait été établi par des médecins vétérinaires expérimentés, sur la base d'antécédents cliniques et de résultats post mortem dans les cas de mortalité. Le demandeur estime que les modifications pathologiques observées dans les poumons dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae* sont différentes de celles induites par *Pasteurella multocida*. Cette distinction est basée sur l'identification de lésions caractéristiques par un personnel vétérinaire expérimenté dans les abattoirs. Alors que ces lésions ne sont pas spécifiques du pathogène en cause, elles fournissent une base de différenciation en termes de spécificité de lésions respiratoires qui ont une pathologie différente et sont confirmées en cas de doute par isolement bactérien. La fréquence des

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>

isolements de chaque organisme chez les porcs non vaccinés a donné quelques indications sur la prévalence de l'agent sur le site et, examinée en association avec l'expérience de la pathologie, pourrait être considérée comme apportant certains éléments appuyant le processus de classification.

En outre, il était nécessaire de clarifier la pertinence du ou des lots de vaccin APPM Respipharm utilisés dans les études menées sur le terrain. En particulier, le demandeur/TAMM doit clarifier dans quelle mesure ils pourraient être considérés comme répondant aux critères d'activité minimale pour *P. multocida*. Le demandeur/TAMM a présenté des informations sur la teneur en antigènes des lots de vaccin utilisés dans les études menées sur le terrain. Parmi les données de terrain présentées par le demandeur/TAMM, certaines ont confirmé que les taux d'antigènes dans ces études étaient égaux ou inférieurs aux taux proposés comme teneur minimale du produit. Cependant, dans ces études particulières, une réponse sérologique était induite, mais une corrélation entre efficacité (signes cliniques) et activité n'a pu être montrée. En ce qui concerne l'étude de surveillance menée sur le terrain, le demandeur/TAMM a fourni des données supplémentaires concernant les lots utilisés, qui ont été omises par erreur. Selon les données présentées, seuls des lots nettement au-dessus de l'activité minimale ont été utilisés.

Étant donné que le demandeur/TAMM avait l'intention de démontrer l'efficacité du composant PmA en comparant l'efficacité d'APPM Respipharm à celle de produits de comparaison, il était nécessaire de clarifier la composition de l'autre vaccin (contenant uniquement *A. pleuropneumoniae*). En particulier, il a été demandé de confirmer que ce vaccin couvrait la totalité des différents types de toxines Apx. Le demandeur/TAMM a précisé la composition des autres produits de comparaison et confirmé qu'ils avaient été administrés en respectant le calendrier recommandé. Il a été montré que tous les produits de comparaison contiennent le même assortiment d'antigènes Apx que le présent produit; une comparaison a donc pu être justifiée sur cette base.

Il n'y avait aucun détail sur les méthodes statistiques utilisées, ni rapport complet sur les études menées sur le terrain. Le demandeur/TAMM a apporté la clarification demandée, qui a confirmé l'analyse statistique qui avait été appliquée. De plus, des rapports sur les études menées sur le terrain ont été fournis. Cependant, alors que ces derniers ont apporté des informations plus détaillées que celles qui étaient disponibles auparavant, elles étaient insuffisantes pour confirmer la validité des études dans le but de justifier une revendication d'efficacité pour *P. multocida*. Le comité a constaté que le manque de conformité aux exigences des BPC affaiblissait fondamentalement le contenu de l'étude de surveillance. Au-delà des réserves des comités concernant les défauts des études, il a également été constaté que le demandeur/TAMM n'avait pas présenté de données à l'appui du délai d'apparition et de la durée revendiqués pour la protection contre *P. multocida*.

Le principal point motivant le refus était lié au manque de preuves étayant l'efficacité du composant *P. multocida*. Les données de terrain étaient insuffisantes et il n'était pas clair si la présence de PmA dans le vaccin présentait un bénéfice particulier quelconque. Cela était en partie étayé par le fait que, puisque *P. multocida* est responsable d'une infection secondaire, tout éventuel bénéfice observé pourrait tout aussi bien être attribué à une réduction de l'incidence de la maladie due à l'agent infectieux principal (*A. pleuropneumoniae*) que procure la vaccination contre APP. Au vu de ces éléments, le comité a conclu que l'efficacité du composant *P. multocida* sérotype A n'avait pas été démontrée correctement; par conséquent, en l'absence d'un quelconque bénéfice démontré, l'analyse du rapport bénéfice/risque doit être obligatoirement négative.

MOTIFS DU REFUS D'OCTROYER LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DE LA SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que:

- le CVMP a estimé qu'il y a d'importants défauts dans les données fournies par le demandeur pour étayer l'efficacité du composant *Pasteurella multocida* sérotype A;
- le CVMP a considéré que ces insuffisances sont telles qu'il est considéré qu'aucune donnée n'a été fournie pour étayer l'efficacité du composant *P. multocida* sérotype A;
- par conséquent, le CVMP a jugé qu'en l'absence de bénéfice démontré pour ce composant, l'analyse du rapport bénéfice-risque pour le composant *P. multocida* sérotype A doit être négative et le composant présente donc un risque grave inacceptable pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement,

le CVMP a recommandé le refus d'octroyer les autorisations de mise sur le marché et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché existante.

Les conditions pour la levée de la suspension sont exposées dans l'annexe III.

ANNEXE III

CONDITIONS POUR LA LEVÉE DE LA SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

L'autorité nationale compétente de l'État membre de référence doit assurer que les conditions suivantes sont respectées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

L'efficacité du composant *P. multocida* doit être démontrée par la présentation d'études contrôlées appropriées démontrant clairement que la présence du composant PmA dans le vaccin présente un bénéfice particulier. Le test d'activité pour *P. multocida* doit permettre de distinguer les lots d'activité normale de ceux d'activité subnormale.