

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, les voies d'administration, les demandeurs/titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autiche	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Belgique	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgique	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgarie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Croatie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Chypre	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République Tchèque	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovaquie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Estonie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Finlande	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Allemagne	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Grèce	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grèce	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Hongrie	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Hongrie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Islande	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Irlande	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Italie	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lettonie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Lituanie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Pays-Bas	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Pays-Bas	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Pologne	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Roumanie	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Roumanie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovaquie	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovaquie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Slovénie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire
Suède	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Suède	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Etats membres (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Royaume-Uni	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Sérotype 1 (souche NT3) et <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotype 2 (souches PO, U3, B4 SZ II) exprimant min 28.9 anatoxines Apx I, unités ELISA/ml* min. 16.7 anatoxines ApxII, unités ELISA/ ml min 6,8 anatoxines Apx III, unités ELISA/ml * Unités Elisa/ml calculé en titre sérologique de lapins immunisés	Suspension injectable	Porcs	Intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Coglapix suspension injectable pour porcins

Résumé général de l'évaluation scientifique de Coglapix suspension injectable pour porcins (*voir Annexe I*)

1. Introduction

Coglapix suspension injectable pour porcins (ci-après «Coglapix») est un vaccin bactérien inactivé contre l'actinobacillose du porc. Le vaccin contient cinq souches d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivées par le formaldéhyde. Les souches appartiennent aux sérotypes 1 ou 2. Le vaccin est délivré dans un récipient multidose sous forme de suspension injectable contenant un adjuvant à base d'hydroxyde d'aluminium. Le vaccin est destiné à l'immunisation active des porcs contre la pleuropneumonie causée par les sérotypes 1 et 2 d'*A. pleuropneumoniae*, afin de réduire les signes cliniques et les lésions pulmonaires associés à cette maladie. Le schéma de vaccination est de 2 doses administrées à des animaux âgés de plus de 7 semaines, espacées de 3 semaines. Le délai d'apparition de l'immunité est de 21 jours après la seconde vaccination. La durée de l'immunité est de 16 semaines après la seconde vaccination.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., a présenté une demande de reconnaissance mutuelle de l'autorisation de mise sur le marché octroyée par la Hongrie au titre de l'article 32 de la directive 2001/82/CE. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, la Hongrie a agi en qualité d'État membre de référence et les États membres concernés étaient l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, Chypre, la Croatie, l'Estonie, la Finlande, la Grèce, l'Irlande, l'Islande, l'Italie, la Lettonie, la Lituanie, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie et la Suède.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a diminué le nombre de paramètres cliniques de l'indication initiale, passant de quatre (signes cliniques, pertes de poids, lésions pulmonaires et infection associés à la maladie) à seulement deux (réduction des signes cliniques et réduction des lésions pulmonaires, définies dans la monographie 04/2013:1360, «Vaccin inactivé de l'actinobacillose du porc» de la pharmacopée européenne (Ph. Eur.)).

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'Italie, en tant qu'État membre concerné, a estimé que Coglapix pouvait présenter un risque potentiel grave pour la santé animale. En particulier, l'Italie a considéré que (i) la corrélation entre la réduction des lésions pulmonaires et la réduction des signes cliniques n'avait pas été démontrée de manière adéquate; (ii) le bénéfice du vaccin dans des conditions pratiques d'utilisation (c'est-à-dire la réduction des lésions pulmonaires et des signes cliniques conduisant à une réduction de la perte de poids chez les animaux vaccinés) n'avait pas été démontré et que (iii) des résultats incohérents avaient été obtenus à partir des études sur la durée de l'immunité. Ces questions n'ont pas été résolues et, par conséquent, une saisine au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE a été entamée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage vétérinaire (CMD(v)). Étant donné que les questions soulevées par l'Italie n'ont pas été résolues, les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord concernant l'efficacité de Coglapix. En conséquence, l'affaire a été transmise au CVMP le 24 octobre 2014 au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE.

Il a été demandé au CVMP d'examiner les données disponibles étayant l'efficacité de Coglapix et de déterminer si le médicament vétérinaire pouvait présenter un risque potentiel grave pour la santé animale.

2. Évaluation des données présentées

Données d'efficacité

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a soumis des données provenant de 12 études de laboratoire et de 3 études de terrain pour étayer l'allégation d'efficacité. Afin de démontrer l'immunogénicité du vaccin, 6 études de laboratoire sur l'efficacité ont été réalisées selon une norme et une conception acceptables pour établir le délai d'apparition et la durée de l'immunité et répondre aux critères de la monographie 04/2013:1360 de la pharmacopée européenne. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a réalisé 2 études pour évaluer l'apparition de l'immunité et 4 études pour évaluer la durée de l'immunité, en utilisant, pour la provocation, des souches de sérotypes (1 et 2) d'*A. pleuropneumoniae* incluses dans le vaccin. Dans ces études, les animaux vaccinés ont présenté une incidence plus faible des signes cliniques typiques (dyspnée, toux et vomissements) et des lésions pulmonaires dus à la pleuropneumonie porcine associés à une infection par le microorganisme par comparaison avec les animaux témoins.

Six études de laboratoire supplémentaires ont également été fournies, mais ces études ont été réalisées pour l'autorisation de mise sur le marché de Coglapix dans un pays en dehors de l'UE et certains éléments ne satisfaisaient pas aux exigences de la monographie 1360 de la pharmacopée européenne. La principale différence était que le lot de vaccin utilisé dans ces études possédait une teneur en antigène supérieure à la teneur minimale proposée pour le marché de l'UE.

En ce qui concerne les 3 études de terrain, aucune différence significative quant au taux de mortalité et au nombre de lésions pulmonaires n'a été observée entre le groupe d'animaux vaccinés et le groupe témoin. En revanche, le taux de provocation sur le terrain par *A. pleuropneumoniae* dans l'étude de terrain pertinente était faible.

La réduction du nombre de paramètres cliniques de l'indication à deux a nécessité une démonstration supplémentaire de la pertinence de ces deux paramètres d'efficacité entre les animaux vaccinés et les animaux témoins. Toutefois, bien que les justifications fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant la complexité du sujet et les difficultés techniques rencontrées aient été approuvées, une question essentielle s'est posée: un paramètre s'avérant être pertinent dans une étude donnée est-il suffisant pour couvrir l'absence de pertinence du même paramètre dans une étude «non pertinente»? Le volume des ventes réalisées au cours des 15 dernières années par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été jugé suffisant pour étayer les allégations. En outre, les informations rassemblées dans les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) ont été considérées également comme étant uniquement des informations d'appui et n'ont pas étayé davantage les allégations. Sur la base de ces considérations, il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de prouver que la pertinence des signes cliniques observée dans certaines études de laboratoire sur l'efficacité était suffisante pour pallier l'absence de pertinence du même paramètre dans les études de laboratoire sur l'efficacité «non pertinentes».

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté les résultats de toutes les études de laboratoire pour étayer les allégations d'efficacité. Un résumé des analyses statistiques destinées à démontrer les différences significatives entre les animaux vaccinés et les animaux témoins en termes de réduction des signes cliniques et des lésions pulmonaires a également été fourni. Les problèmes majeurs concernant la nature complexe des infections par *A. pleuropneumoniae*, et la conformité aux exigences de la pharmacopée européenne ont également été pris en compte. Une attention particulière a été apportée à l'utilisation d'une analyse combinée utilisant un nombre limité d'animaux et à l'utilisation de scores cliniques totaux comme mesure du critère principal d'efficacité. Le CVMP a reconnu que, si l'incidence des signes cliniques typiques et des lésions pulmonaires n'était pas significativement inférieure pour les animaux vaccinés, par comparaison avec les animaux témoins,

dans toutes les études de laboratoire sur l'efficacité, les résultats globaux de l'efficacité du vaccin ont appuyé la réduction des lésions pulmonaires et des signes cliniques. Par conséquent, les rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice doivent être modifiées afin d'explicitement clairement cette conclusion.

Corrélation entre la réduction des lésions pulmonaires et la réduction des signes cliniques

Bien qu'une corrélation positive entre la réduction des lésions pulmonaires et la réduction des signes cliniques consécutives à la vaccination soit prévisible, il n'a pas été possible d'évaluer l'importance d'une telle corrélation. Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de confirmer, par écrit, que l'analyse statistique avait été effectuée en utilisant les résultats d'études pertinentes, de garantir que la méthode d'analyse des données utilisée était adéquate et de soumettre, si possible, une méta-analyse de tous les résultats obtenus à partir des différentes études.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé que les analyses statistiques destinées à établir la corrélation entre la réduction des lésions pulmonaires et la réduction des signes cliniques avaient été effectuées en utilisant les résultats de toutes les études pertinentes (c'est-à-dire 12 épreuves de provocation, 6 pour chaque sérotype). Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a clarifié le fait que des statistiques inférentielles avaient été utilisées pour l'analyse des données et a montré la pertinence de la méthode utilisée. En outre, il a été confirmé que la normalisation des variables avait été appliquée. Les détails des statistiques ont été fournis pour chaque sérotype afin d'étayer l'importance de la relation positive entre les deux mesures concernées. Le coefficient de corrélation étant fortement pertinent dans chaque cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a conclu qu'il était très peu probable que la relation observée entre les scores cliniques et les scores de lésions pulmonaires ne soit que le fruit du hasard. En particulier, la valeur p est inférieure à 0,0001, ce qui signifie que la probabilité d'une fausse corrélation positive est inférieure à 0,01 %. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé qu'une méta-analyse de tous les résultats obtenus à partir des différentes études avait été fournie.

Lors de l'évaluation des résultats des études d'efficacité, un autre sujet de préoccupation a été soulevé quant à la consistance des lots de vaccin utilisés dans ces essais. La variabilité des résultats observés dans les études d'efficacité a été considérée comme étant corrélée avec la qualité des lots de vaccin administrés dans les essais, les lots formulés avec une teneur en antigène insuffisante ayant une activité inférieure. Par ailleurs, la formulation du produit fini, en termes de teneur en antigène ou de composants supplémentaires, a été remise en question.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé que les lots avaient été produits selon un processus de fabrication répondant aux normes de bonne pratique de fabrication (BPF) et qu'ils avaient une qualité appropriée pour être utilisés dans les essais d'efficacité. Pour compléter la réponse, les protocoles de libération de deux lots ont été fournis, révélant une formulation cible cohérente sur la base de l'examen microbiologique. Ces lots avaient été testés conformément aux exigences lors de la première autorisation du produit en Hongrie. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé qu'un nouveau test avait été réalisé conformément aux spécifications du produit fini validées durant la procédure de reconnaissance mutuelle et les lots de vaccin se sont avérés y être conformes. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé que les lots commerciaux futurs destinés au marché de l'UE seraient produits sur la base de formulations cibles fixes et seraient contrôlés conformément aux spécifications du produit fini validées durant la procédure de reconnaissance mutuelle. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également apporté des clarifications au sujet de certaines données divergentes provenant d'une analyse comparative des protocoles de lots des deux vaccins.

En conclusion, le CVMP a convenu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avait fourni des preuves satisfaisantes démontrant que Coglapix était fabriqué et soumis à un test d'activité des

lots selon une norme de qualité acceptable et, en conséquence, que l'apparition des signes cliniques était corrélée avec la présence de lésions pulmonaires.

Efficacité du vaccin dans des conditions pratiques d'utilisation

Les études de laboratoire sur l'efficacité disponibles ont apporté peu d'éléments de preuve, si tant est qu'ils existent, concernant la mesure de l'impact de la vaccination sur la prise de poids. Des résultats non pertinents ont été obtenus dans 3 études sur 5 effectuées pour les deux sérotypes 1 et 2. Les essais sur le terrain n'ont pas corroboré les résultats obtenus dans des conditions de laboratoire et des réserves ont été émises quant au bénéfice du vaccin dans des conditions pratiques d'utilisation.

Par conséquent, il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'étayer davantage la conclusion selon laquelle l'efficacité du vaccin dans des conditions pratiques d'utilisation avait été démontrée de manière adéquate. En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à fournir des preuves démontrant que la réduction des lésions pulmonaires et des signes cliniques entraînerait une réduction de la perte de poids chez les animaux vaccinés par comparaison avec les animaux témoins. En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à émettre des commentaires sur la question de savoir si la pertinence (pour les deux sérotypes 1 et 2) des résultats (concernant l'impact sur la prise de poids) observée dans les 2 études de laboratoire était suffisante pour couvrir l'absence de pertinence des résultats dans 3 études de laboratoire «non-pertinentes».

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a expliqué que l'effet positif sur les signes cliniques et les lésions pulmonaires conduirait à une protection au moins partielle contre les pertes de poids dues aux infections par *A. pleuropneumoniae*. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a clarifié le fait que l'efficacité sur le terrain n'avait été que partiellement démontrée et que le manque d'informations pertinentes pourrait être pris en compte dans le résumé des caractéristiques du produit.

Une phrase a été incluse dans la rubrique 5 «Propriétés immunologiques» du résumé des caractéristiques du produit pour indiquer le manque de données provenant d'essais sur le terrain. «L'efficacité a été démontrée dans des conditions de laboratoire mais pas sur le terrain». Il est également considéré que l'indication est acceptable compte tenu de l'utilisation prévue du vaccin et des données existantes issues des études de laboratoire.

Durée de l'immunité

D'après l'évaluation de l'efficacité globale du vaccin Coglapix, la durée de l'immunité a été établie pour les deux sérotypes (1 et 2) jusqu'à 16 semaines après la vaccination selon les résultats des épreuves de provocation pertinentes effectuées après 16 et 24 semaines.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

Coglapix est destiné à l'immunisation active des porcs contre la pleuropneumonie causée par les sérotypes 1 et 2 d'*A. pleuropneumoniae*. La vaccination des porcs réduit les signes cliniques et les lésions pulmonaires associés à la maladie, réduisant ainsi la nécessité d'un traitement antimicrobien et augmentant les possibilités de traitement prophylactique disponibles contre la pneumonie causée par les sérotypes 1 et 2 d'*A. pleuropneumoniae*. Des porcs vaccinés en meilleure santé sont supposés présenter de meilleurs taux de croissance, bien que cela n'ait pas été démontré sur le terrain.

Évaluation des risques

La qualité et la sécurité n'ont pas été évaluées dans la présente procédure de saisine étant donné qu'aucun problème à ce sujet n'a été notifié par l'État membre de référence.

La présente saisine a été formée en raison de préoccupations concernant l'efficacité globale du vaccin. Suite à la vaccination des porcs par Coglapix, la réduction des signes cliniques et des lésions pulmonaires associés à la maladie a été démontrée dans des études de laboratoire sur l'efficacité, bien que certaines préoccupations quant à la signification statistique des résultats subsistent. Par conséquent, les rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice doivent être modifiées afin que ces éléments soient pris en compte (voir annexe III).

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Les préoccupations relatives à l'efficacité globale du vaccin ont été évaluées et il a été conclu que Coglapix était censé être efficace pour l'immunisation des porcs en tant qu'aide au contrôle de la pleuropneumonie causée par les sérotypes 1 et 2 d'*A. pleuropneumoniae*, en réduisant les signes cliniques et les lésions pulmonaires associés à la maladie.

Conclusion du rapport bénéfice/risque

Sur la base des données présentées au sujet des préoccupations notifiées dans la présente procédure de saisine, le rapport bénéfice/risque est jugé favorable. Le CVMP a conclu que les préoccupations exprimées par l'Italie ne devraient pas empêcher l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Coglapix et a recommandé que des modifications soient apportées aux rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice (voir annexe III).

Motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Coglapix suspension injectable pour porcins

Après examen de toutes les données soumises, le CVMP a conclu que:

- La présente saisine a été formée en raison de préoccupations concernant l'efficacité globale du vaccin. Coglapix est destiné à l'immunisation active des porcs en tant qu'aide au contrôle de la pleuropneumonie causée par les sérotypes 1 et 2 d'*A. pleuropneumoniae*, et la réduction des signes cliniques et des lésions pulmonaires associés à la maladie a été démontrée dans les études de laboratoire.

Par conséquent, le CVMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires mentionnés à l'annexe I ainsi que les modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de l'État membre de référence. Les rubriques modifiées du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de l'État membre de référence figurent à l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes des résumés des caractéristiques des produits, des étiquetages et des notices

Le Résumé des Caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont les versions finales obtenues au cours de la procédure Groupe de Coordination avec les modifications suivantes:

Ajouter le texte suivant dans toutes les sections correspondantes:

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Immunisation active des porcins contre les pleuropneumonies causées par *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypes 1 et 2, afin de réduire les signes cliniques, les lésions pulmonaires liées à la maladie.

Début de l'immunité: 21 jours après la seconde vaccination.

Durée de l'immunité: 16 semaines après la seconde vaccination.

5. PROPRIÉTÉS IMMUNOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: vaccin Actinobacillus / Haemophilus.

Code ATCvet: QI09AB07

Le vaccin contient des bactéries *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivées. La quantité totale est de 20×10^9 germes inactivés par dose.

La souche NT3 appartient au sérotype 1, exprimant une Apx I alors que les souches SzII, PO, U3 et B4 appartiennent au sérotype 2, exprimant une Apx III. Toutes les souches s'expriment en Apx II.

Les porcs vaccinés développent une immunité active contre la maladie causée par le sérotype 1 ou 2 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'efficacité a été démontrée en laboratoire mais pas dans les conditions terrain.

.....

NOTICE:

4. INDICATION(s)

Immunisation active des porcins contre les pleuropneumonies causées par *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypes 1 et 2, afin de réduire les signes cliniques, les lésions pulmonaires liées à la maladie.

Début de l'immunité: 21 jours après la seconde vaccination.

Durée de l'immunité: 16 semaines après la seconde vaccination.

15. AUTRES INFORMATIONS

Groupe pharmacothérapeutique: vaccin Actinobacillus / Haemophilus.

Code ATCvet: QI09AB07

Le vaccin contient des bactéries *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivées. La quantité totale est de 20×10^9 germes inactivés par dose.

La souche NT3 appartient au sérotype 1, exprimant une Apx I alors que les souches SzII, PO, U3 et B4 appartiennent au sérotype 2, exprimant une Apx III. Toutes les souches s'expriment en Apx II.

Les porcs vaccinés développent une immunité active contre la maladie causée par le sérotype 1 ou 2 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'efficacité a été démontrée en laboratoire mais pas dans les conditions terrain.

.....