

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNY HATÁSERŐSSÉGE, ÁLLATFAJOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK,
ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ ÉS A
KÉRELMEZŐ/FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA A
TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Szlovák Köztársaság ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Szlovák Köztársaság	APPM Respipharm	Injekciós szuszpenzió	Apx I, ApxII és ApxIII toxinokat termelő <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> törzsek: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 szerotípus $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 szerotípus $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 szerotípus $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A szerotípus $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) A vakcináció után az agglutinációs antitestek átlagos titere nyulakban	Sertés	Izomba, mélyen a nyakizomba adva. <u>Vemhes koca:</u> Elsődleges vakcináció: az első injekció az ellés várható ideje előtt 4-5 héttel. a második injekció az ellés várható ideje előtt legalább 2 héttel. Emlékeztető oltás: egy injekció minden ellés előtt 2-3 héttel. <u>Választott malac:</u> Első injekció: 6-8 hetes korban. Emlékeztető oltás: 14-21 nap múlva.	<u>Vemhes koca:</u> Vakcina dózisa: 3 ml <u>Választott malac:</u> Vakcina dózisa: 2 ml	Nulla nap

¹ A forgalomba hozatali engedélyt már kiadták

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Spanyolország	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Szlovák Köztársaság	APPM Respipharm	Injekciós szuszpenzió	Apx I, ApxII és ApxIII toxinokat termelő <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> törzsek: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 szerotípus $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 szerotípus $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 szerotípus $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A szerotípus $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) A vakcináció után az agglutinációs antitestek átlagos titere nyulakban	Sertés	Izomba, mélyen a nyakizomba adva. <u>Vemhes koca:</u> Elsődleges vakcináció: az első injekció az ellés várható ideje előtt 4-5 héttel. a második injekció az ellés várható ideje előtt legalább 2 héttel. Emlékeztető oltás: egy injekció minden ellés előtt 2-3 héttel. <u>Választott malac:</u> Első injekció: 6-8 hetes korban. Emlékeztető oltás: 14-21 nap múlva.	<u>Vemhes koca:</u> Vakcina dózisa: 3 ml <u>Választott malac:</u> Vakcina dózisa: 2 ml	Nulla nap

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Lengyelország	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Szlovák Köztársaság	APPM Respipharm	Injekciós szuszpenzió	Apx I, ApxII és ApxIII toxinokat termelő <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> törzsek: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 szerotípus $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 szerotípus $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 szerotípus $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A szerotípus $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) A vakcináció után az agglutinációs antitestek átlagos titere nyulakban	Sertés	Izomba, mélyen a nyakizomba adva. <u>Vemhes koca:</u> Elsődleges vakcináció: az első injekció az ellés várható ideje előtt 4-5 héttel. a második injekció az ellés várható ideje előtt legalább 2 héttel. Emlékeztető oltás: egy injekció minden ellés előtt 2-3 héttel. <u>Választott malac:</u> Első injekció: 6-8 hetes korban. Emlékeztető oltás: 14-21 nap múlva.	<u>Vemhes koca:</u> Vakcina dózisa: 3 ml <u>Választott malac:</u> Vakcina dózisa: 2 ml	Nulla nap

II. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLYEK KIADÁSÁNAK ELUTASÍTÁSÁVAL ÉS A MÁR KIADOTT
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉVEL
KAPCSOLATOS INDOKOLÁS**

AZ APPM RESPIPHARM TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés

Az APPM RespiPharm egy többkomponensű, formaldehiddel inaktivált teljes sejtes bakteriális vakcina, amely az *Actinobacillus pleuropneumoniae* három törzsét (2, 9 és 11 szerotípus) és a *Pasteurella multocida* egy törzsét (A szerotípus) tartalmazza, valamint segédanyagként alumínium-hidroxid gél.

A termék alkalmazása sertéseknél (kocák és választott malacok) 6 hetes kortól javallt, a kocákban és szopós malacokban az *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia és a *Pasteurella multocida* által okozott másodlagos fertőzés elleni aktív immunitás kiváltása céljából. Az ismertetés szerint az immunitás kezdete 14 nap, az immunitás időtartama 6 hónap.

Alkalmazási módja két, izomba adott injekció, 2-3 hét időeltolással. A kocák immunizálásához az első dózist (3ml) 4-5 héttel az ellés várható ideje előtt kell beadni, majd a második injekciót (3ml) az ellés várható ideje előtt legalább 2 héttel. A malacok immunizálásához az első dózist (2ml) 6-8 hetes korban kell beadni, majd a második dózist (2ml) 14-21 nappal később.

A terméket 7 évre engedélyezték a referencia tagállamban (Szlovák Köztársaság). A jelen betérjesztést egy kérelem után nyújtották be, amely a termék lengyelországi és spanyolországi kölcsönös elismerésére vonatkozik. Az eljárás értékelési fázisának befejezésekor Lengyelország, az érintett tagállam kész volt arra, hogy kiadja az engedélyt. Spanyolország ellenvetéssel élt, és ez vezetett a jelenlegi betérjesztési eljáráshoz, mivel úgy vélték, hogy ennek az állatgyógyászati készítménynek az engedélyezése a minőséggel és a hatásossággal kapcsolatos aggályok miatt potenciálisan súlyos kockázatot jelenthet az emberek és állatok egészségére vagy a környezetre.

Röviden, aggályok merültek fel, hogy a vakcinában az *Actinobacillus pleuropneumoniae* szerotípusok összetételét (2, 9 és 11) nem a spanyolországi járványos állatbetegségi helyzet alapján határozták meg, ahol a leggyakoribb szerotípusok a 2, a 4 és a 7. Ezen túlmenően Spanyolország úgy vélte, hogy nem nyújtottak be megfelelő indokolást arra vonatkozóan, hogy ugyanahhoz a vakcinához hozzáadják az *A. pleuropneumoniae* különböző szerotípusait és a *P. multocida*-t. Ezen minőségi szempontok mellett Spanyolország úgy ítélte meg, hogy túl magas a formaldehid-maradékanyag megengedett szintje. A *P. multocida*-val szembeni szerológiai válasz és a védelem korrelációjával kapcsolatos aggályok miatt Spanyolország úgy ítélte meg, hogy mivel nincs korreláció, ezen antigénre vonatkozóan a nyulakban végzett tétel-hatásvizsgálat és a sertésekben a hatásosság között sincs bizonyított korreláció. Ennek következtében aggályok merültek fel, hogy a tételek közötti állandóság nem biztosítható.

Az *A. pleuropneumoniae* hatásosságára vonatkozó aggályok alapja az volt, hogy nem történt meg az Apx toxinok megerősítése a késztermékben, és nem történtek specifikus provokációs vizsgálatok az APP 11 szerotípussal. Ezen túlmenően úgy ítélték meg, hogy a terepvizsgálatok nem voltak megfelelőek és hiányzott az APP jelenlétének közvetlen megerősítése, illetve a klinikai jelek és egyéb hatásossági paraméterek megfelelő monitorozása. Lényeges hiányosságnak tartották, hogy hiányoztak a *P. multocida* hatásosságát alátámasztó, meggyőző adatok.

2. Minőségi és hatásossági kérdések értékelése

Minőségi kérdések:

A kérelmező adatokat nyújtott be, amelyek igazolják, hogy a termékben lévő APP szerotípusok megtalálhatók az érintett tagállamokban. Ezen túlmenően, érvelést nyújtott be, amely alátámasztja az Apx toxinok, mint a védelmet közvetítő lényeges antigének fontosságát, amelyet alátámasztottak az erre vonatkozó Európai Gyógyszerkönyv monográfia (2008/1360) követelményei. A termékben lévő Apx toxinok (Apx I, Apx II és Apx III) megfelelőek ahhoz, hogy védelmet biztosítsanak az azon tagállamokban meglévő szerotípusok ellen, amelyekben alkalmazni kívánják ezt a készítményt. Következésképpen egyetértettek abban, hogy a termékben lévő APP szerotípusok megfelelőek, és így megfelelő az APP összetevőknek a vakcinához történő hozzáadására vonatkozó indokolás.

A kérelmező szakirodalmi adatokkal kiegészített terepadatokat nyújtott be, hogy jelezze, a *P. multocida* gyakran okoz az APP-vel együtt társfertőzést a légúti betegségben szenvedő sertéseknél. Ezen túlmenően, terepadatokat mutatott be, amelyek összehasonlítják a légúti betegségben szenvedő sertéseknél a klinikai kimenetelt olyan tenyészetekben, ahol egyszerre jelen van az APP és a *P. multocida*, és amelyeken a sertéseket vagy az APPM Respipharm-mal vagy egy, csak APP-t tartalmazó összehasonlító készítménnyel oltották be. Ugyanakkor, figyelembe véve ezeknek az adatoknak a hiányosságait (lásd alább), nem elfogadható a PMA-nak a készítményhez történő hozzáadására vonatkozó indokolás.

Az Európai Gyógyszerkönyv (0062) megengedi a 0,5 g/l feletti formaldehidmaradvány-szinteket, amennyiben az adott szint biztonságosnak bizonyul. A kérelmező bemutatta, hogy a formaldehid ajánlott, felső határát tartalmazó termék nem idézett elő jelentős mellékhatásokat az egyszeres dózissra, az ismételt dózissra és a túladagolásra irányuló vizsgálatokban, a terepen történő használat során, valamint a vemhes kocákon végzett biztonságossági vizsgálatokban sem. Mivel a formaldehid szerepel a maximális maradékanyag-határértékekre (MRL) vonatkozó, 2377/90/EGK tanácsi rendelet II. mellékletében, elfogadták, hogy a lakosság egészségének védelmében nincs szükség maximális maradékanyag-határérték megállapítására. Következésképpen, nem merülnek fel további biztonságossági aggályok a javasolt formaldehidszinteket tartalmazó termék alkalmazásából esetlegesen eredő formaldehidszintekkel kapcsolatban. Következésképpen egyetértettek, hogy a termékben a formaldehid szintje elfogadható.

Kezdetben aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy vajon a gyártás során alkalmazott és a késztermékkel kapcsolatos, rendelkezésre álló kontroll paraméterek képesek-e biztosítani a termék állandóságát. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja további, folyamat közbeni vizsgálatokat dolgozott ki az inaktiválás utáni antigénszintek kontrollálására. Ezeket a vizsgálatokat (módosított agglutinációs vizsgálat (MAT) az APP-hez és optikai denzitometria (OD) 540 nm-en a PMA-hoz) hitelesítették, azonban további kérdések merültek fel az inaktiválás előtti kezdeti antigénszintek (CFU/ml minden összetevőnél), az inaktiválás utáni specifikációk (MAT az APP-hez és OD 540 nm a PM-hez) és a szerológiai hatásvizsgálat közötti kapcsolat vonatkozásában. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja további elemzést és hitelesítést végzett a folyamat közbeni és a késztermékre vonatkozó ellenőrzési specifikációk alátámasztására, amelyek megfelelőnek tekinthetők, feltéve, hogy megfelelően megválaszol néhány tisztázást igénylő kérdést.

Két pontot kellett részletesen megvitatni, elsőként azt, hogy az APP 11 szerotípussal nem végeztek provokációs vizsgálatot, valamint azt, hogy, mivel a *P. multocida* összetevő hatásosságát főként terepadatokra alapozták, nincs információ az alkalmazott tételek pontos specifikációjáról.

Az APP 11 szerotípussal végzett provokációs vizsgálat hiányával kapcsolatban a kérelmező nézőpontja az volt, hogy mindhárom Apx csoport benne van a vakcinában. A toxigén csoport jelentőségét támasztja alá az erre vonatkozó monográfia (2008/1360), amely kimondja (2.2.2 szakasz, Immunogenitás), hogy „A következő vizsgálathoz úgy kell kiválasztani a provokációs törzset, hogy biztosítsa a provokációt mindegyik, a szerotípusok által termelt Ap toxinnal, amelyet fel kell tüntetni a címkén...”. Figyelembe véve, hogy a 9 és 11 szerotípus ugyanahhoz a toxigén csoporthoz (1 csoport, Apx1-t és Apx2-t termelő) tartozik, és a 2 szerotípus a 2. – Apx2-t és Apx3-at termelő – toxigén csoporthoz tartozik, úgy ítélték meg, hogy az Európai Gyógyszerkönyvnek ez a követelménye teljesül a 2 és 9 szerotípusokkal végzett provokációs vizsgálatokkal. A kérelmező benyújtotta az Európai

Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) és a 15V csoport elnökének támogató véleményét, amelyek alátámasztják ezt az értékelést.

A *P. multocida* hatásosságának kapcsolatára vonatkozóan felkérték a kérelmezőt/forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson be további információkat a terepvizsgálatokon alkalmazott vakcinatételekről, és további tájékoztatást a vizsgálatok részleteiről, amelyek kielégítőek a *P. multocida* összetevő hatásosságára vonatkozó igény alátámasztására. Úgy ítélték meg, hogy a benyújtott adatok nem megfelelőek ahhoz, hogy alátámasszák a *P. multocida* összetevőre irányuló kérelmet (az alábbiakban ismertetjük), ezért a gyártás paraméterei és a PMA hatásossága közötti kapcsolat nem elfogadható.

Hatásossági kérdések

Az APP 11 szerotípussal – mint provokáló anyaggal – nem végeztek specifikus provokációs vizsgálatokat, ezért Spanyolország kérte az APP 11 összetevő hatásosságának megerősítését. Megállapítást nyert, hogy a vakcinában mind a három toxigén Apx csoport jelen van. A toxigén csoport jelentőségét támasztja alá az erre vonatkozó monográfia (2008/1360), amely kimondja (2.2.2 szakasz, Immunogenitás), hogy „A következő vizsgálathoz úgy kell kiválasztani a provokációs törzset, hogy biztosítsa a provokációt mindegyik, a szerotípusok által termelt Ap toxinnal, amelyet fel kell tüntetni a címkén...”. Figyelembe véve, hogy a 9 és 11 szerotípus ugyanahhoz a toxigén csoporthoz (1 csoport, Apx1-t és Apx2-t termelő) tartozik, és a 2 szerotípus a 2. – Apx2-t és Apx3-at termelő – toxigén csoporthoz tartozik, úgy ítélték meg, hogy az Európai Gyógyszerkönyvnek ez a követelménye teljesül a 2 és 9 szerotípusokkal végzett provokációs vizsgálatokkal. Ezt a véleményt alátámasztotta a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által beszerzett, az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) és a 15V csoport elnökének támogató véleménye.

Úgy ítélték meg, hogy az Európai Gyógyszerkönyvben lefektették a hatásosság bizonyításának alapvető követelményeit. A vonatkozó monográfia egy, az EDQM által támogatott értelmezése alapján úgy ítélték meg, hogy a kérelmező teljesítette ezeket a követelményeket az alkalmazott provokációs törzsek használatával. Benyújtott további információt, amely alátámasztja a szoros antigénkapcsolatot az APP 9 és 11 szerotípusa között. Ezért, annak tükrében, hogy az APPM Respipharm megfelelt az Európai Gyógyszerkönyv hatásossági követelményeinek, és figyelembe véve a kiegészítő adatokat, amelyek alátámasztják az APP 9 és 11 szerotípusának szoros antigénkapcsolatát, úgy ítélték meg, hogy a további provokációs vizsgálatokra irányuló kérés nem indokolt. Továbbá, úgy ítélték meg, hogy az állatok jólétének alapján szükségtelenek az APP 11 szerotípussal végzett további provokációs vizsgálatok és ezeket nem kell előírni.

A vakcinában a *P. multocida* összetevő indokolására vonatkozóan a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta egy megfigyelésen alapuló vizsgálat szakirodalmi adatokkal kiegészített terepadatait, hogy jelezze, a *P. multocida* gyakran okoz az APP-vel együtt társfertőzést a légúti betegségben szenvedő sertéseknél. Ezen túlmenően terepadatokat gyűjtött össze, amelyek összehasonlítják a légúti betegségben szenvedő sertéseknél a klinikai kimenetelt olyan tenyészetekben, ahol egyszerre jelen van az APP és a *P. multocida*, és amelyen a sertéseket vagy az APPM Respipharm-mal vagy egy, csak APP-t tartalmazó összehasonlító készítménnyel oltották be. Az adatokat éveken át (legalább 2004–2008 között) gyűjtötték, összesen 163 061 sertésről, amelyek közül 93 460-at oltottak be az APPM Respipharm-mal, 37 541-et kezeltek *P. multocida*-t nem tartalmazó APP vakcinával, és 32 060 sertést nem oltottak be. Az elemzés vizsgálta az APPM Respipharm-mal vakcinált sertéseknél az akár az APP, akár a *P. multocida* által okozott mortalitás és a levágáskor a tüdők lefoglalásának gyakoriságát (ami az elváltozások jelenlétére utal). A betérjesztési eljárás során a bizottság elfogadta az indokolást a *P. multocida* összetevőnek a vakcinához történő hozzáadására vonatkozóan.

A kombinált állatgyógyászati vakcinákra vonatkozó követelményekről szóló iránymutatás² szerint: „A provokációs vizsgálatok elhagyása csak ritka esetekben fogadható el, és ezt tökéletesen meg kell indokolni.”, továbbá a módosított 2001/82/EK irányelv I. melléklete (4. szakasz, Hatásossági vizsgálatok, Terepvizsgálatok) kimondja: „Ahol a laboratóriumi vizsgálatok nem támasztják alá a hatásosságot, a terepvizsgálatok eredménye önmagában elfogadható lehet.”. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal indokolta a *P. multocida*-val végzett specifikus provokációs vizsgálatok hiányát, hogy az érdemi provokációs vizsgálatok lefolytatása ismert nehézségekbe ütközik. Továbbá bemutatott közölt szakirodalmat annak a véleménynek az alátámasztására, hogy a *P. multocida* részt vesz az APP által okozott betegség súlyosításában. Elvben elfogadták a kérelmezőnek/forgalomba hozatali engedély jogosultjának indokolását a specifikus provokációs vizsgálatok hiányáról. Ugyanakkor a bizottságnak komoly aggályai voltak a *P. multocida* hatásosságát alátámasztó, benyújtott terepvizsgálatok minőségével és érvényességével kapcsolatban.

Figyelembe véve, hogy a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a *P. multocida* összetevő hatásosságát a terepadatok támasszák alá, felkérték a kérelmezőt/forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy tisztázza, vajon az APPM Respipharm-mal vagy összehasonlító készítménnyel vakcinált állatokat, illetve a nem oltott kontrollokat minden helyen együtt tartották-e, ami lehetővé tenné az adott vakcinák hatásosságának hiteles összehasonlítását. Az állatgyógyászati készítményekkel végzett terepvizsgálatokról szóló iránymutatás³ kimondja: „A környezetnek, amelyben a két állatcsoportot tartják, a lehető legjobban egyenértékűnek kell lennie (vagyis azonos tenyésztelő/ól/tétel) vagy legalább a lehető leginkább hasonlónak (vagyis azonos tenyésztelő/eltérő ól/azonos tétel).” Megerősítést nyert, hogy a vizsgálati protokollnak megfelelően a különböző vakcinákkal beoltott sertéseket ugyanazon a tenyésztelőn, különböző csarnokokban (ólak) tartották, ami elfogadható.

Aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy miként értékelték az eredményeket, különösen azzal kapcsolatban, hogy pontosan hogyan kapcsolták össze a mortalitást és a tüdők lefoglalását az *A. pleuropneumoniae*-vel vagy a *P. multocida*-val. Ezt fontosnak tartották, mivel a *P. multocida* által okozott kórbonctani eltérések nem jellemzőek az ezen kórokozó által okozott fertőzésre. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy mortalitás esetén a diagnózist tapasztalt állatorvosok állították fel a kórelőzmény és a post mortem leletek alapján. A kérelmező úgy véli, hogy az *Actinobacillus pleuropneumoniae*, illetve a *Pasteurella multocida* által, a tüdőben okozott kórbonctani eltérések egymástól eltérőek. Ez a különbségtétel a vágóhidakon dolgozó, tapasztalt állatorvosi személyzet által megállapított jellegzetes eltérések azonosításán alapszik. Mivel ezek az eltérések nem specifikusak a kérdéses kórokozóra, a differenciálás alapját a légúti eltérések specifikitása képezi, amelyeknek eltérő a patológiája, és amit alátámaszt a baktérium izolálása. Az egyes kórokozók izolálási gyakorisága a nem oltott állatoknál adott valamelyes jelzést a kórokozó helyi gyakoriságáról és, összevetve a patológiai tapasztalatokkal, úgy ítélték meg, hogy valamelyes alátámasztást ad a klasszifikációs eljárásához.

² CVMP-iránymutatás: Kombinált állatgyógyászati vakcinákra vonatkozó követelmények – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP-iránymutatás: Terepvizsgálatok állatgyógyászati vakcinákkal – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

Ezen túlmenően, szükséges volt a terepvizsgálatoknál alkalmazott APPM RespiPharm vakcinatétel(ek) megfelelőségének tisztázása. A kérelmezőnek/forgalomba hozatali engedély jogosultjának különösképpen azt kell tisztáznia, hogy ezek mennyire tarthatók megfelelőnek a *P. multocida* minimális hatásereőségi követelményei alapján. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja információkat terjesztett be a terepvizsgálatokban alkalmazott vakcinatételek antigéntartalmáról. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott bizonyos terepadatok megerősítették, hogy ezekben a vizsgálatokban az antigénszintek a termék minimumaiként javasolt vagy annál kisebb antigénszintek voltak. Bár ezekben az adott vizsgálatokban kialakult a szerológiai válasz, de a korreláció a hatásosság (klinikai jelek) és a hatásereőség között nem volt kimutatható. A megfigyelésen alapuló terepvizsgálatra vonatkozóan a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja kiegészítő adatokat nyújtott be a vizsgált tételekről, amelyeket tévedésből nem vettek figyelembe. A benyújtott adatok szerint csak egyértelműen a minimális hatásereőségnél erősebb tételeket alkalmaztak.

Figyelembe véve, hogy a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja az APPM RespiPharm és az összehasonlító termékek hatásereőségének összevetésével kívánta bizonyítani a PMA összetevő hatásereőségát, szükség volt arra, hogy tisztázzák a másik vakcina (amely csak *A. pleuropneumoniae*-t tartalmaz) összetételét. Különösképpen kérték annak megerősítését, hogy ez a vakcina lefedi-e az Apx toxinok teljes tartományát. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja tisztázta az egyéb, összehasonlító termékek összetételét, és megerősítette, hogy az ajánlott alkalmazási rend szerint adták be ezeket. Bemutatta, hogy az összes összehasonlító termék ugyanazt az Apx antigéntartományt tartalmazza, mint a jelen termék, ezért ezen az alapon indokolható az összehasonlítás.

Nem álltak rendelkezésre részletek az alkalmazott statisztikai módszerekről, sem teljes jelentések a terepvizsgálatokról.

A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a kért tájékoztatást, amely megerősítette az alkalmazott statisztikai elemzést. Benyújtotta továbbá a terepvizsgálatokról szóló jelentéseket. Ezek a korábban rendelkezésre állóknál részletesebb információkat nyújtottak, azonban nem voltak elégségesek ahhoz, hogy megerősítsék a *P. multocida* hatásereőségára irányuló igény céljából végzett vizsgálatok érvényességét. A bizottság megjegyezte, hogy a megfelelés hiánya a helyes klinikai gyakorlat (GCP) követelményeinek lényegesen gyengítette a megfigyelésen alapuló vizsgálat tartalmát. A bizottságoknak a vizsgálatok hiányosságaira vonatkozó fenntartásai ellenére azt is tudomásul vették, hogy a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be olyan adatokat, amelyek alátámasztanák a *P. multocida* elleni védelem kezdetére és időtartamára vonatkozó igényt.

Az elutasítás fő szempontja a *P. multocida* hatásereőségát alátámasztó bizonyítékok hiánya. A terepadatok hiányosak voltak és nem volt egyértelmű, hogy a PMA jelenléte a vakcinában járt-e bármilyen külön haszonnal. Ezt különösen alátámasztotta az a szempont, hogy mivel a *P. multocida* másodlagos fertőzés, bármilyen lehetséges, megfigyelt előny ugyanennyire tulajdonítható az elsődleges kórokozó (*A. pleuropneumoniae*) által okozott betegség incidenciája csökkentésének, amelyet az APP elleni vakcinázással értek el. Figyelembe véve ezeket a tényeket, a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy nem igazolták megfelelően a *P. multocida* A szerotípus összetevő hatásereőségát, ezért bármilyen bizonyított előny hiányában a kockázat-haszon elemzése szükségszerűen negatív kell legyen.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK ELUTASÍTÁSÁVAL ÉS A MÁR KIADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉVEL KAPCSOLATOS INDOKOLÁS

Mivel:

- A CVMP úgy vélte, hogy a kérelmező által benyújtott, a *Pasteurella multocida* A szerotípus összetevő hatásosságát alátámasztó adatokban komoly hiányosságok vannak.
- A CVMP úgy vélte, hogy ezek a hiányosságok olyanok, hogy úgy ítélték meg, a benyújtott adatok nem támasztják alá a *P. multocida* A szerotípus összetevő hatásosságát.
- Következésképpen, mivel a CVMP úgy vélte, hogy ennek az összetevőnek a haszna nem igazolt, a *P. multocida* A szerotípus összetevő kockázat-haszon elemzése negatív kell legyen, ezért elfogadhatatlanul komoly kockázatot jelent az emberi vagy állati egészségre, illetve a környezetre.

A CVMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek elutasítását és a már kiadott forgalomba hozatali engedély felfüggesztését.

A felfüggesztés feloldásának feltételei a III. mellékletben szerepelnek.

III. MELLÉKLET

A FELFÜGGESZTETT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELOLDÁSÁNAK FELTÉTELEI

A referencia tagállam nemzeti illetékes hatósága gondoskodik arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítse az alábbi feltételeket:

A *P. multocida* összetevő hatásosságát olyan, megfelelően kontrollált vizsgálatok benyújtásával kell alátámasztani, amelyek egyértelműen igazolják, hogy a vakcinában a PMA jelenléte külön hasznot jelent. A *P. multocida*-val végzett hatásvizsgálatoknak alkalmasnak kell lenniük arra, hogy a hatásos és nem eléggé hatásos tételek szétválaszthatók legyenek.