

ALLEGATO I

**DENOMINAZIONE, FORMA FARMACEUTICA, CONCENTRAZIONE DEL
MEDICINALE VETERINARIO, SPECIE ANIMALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE,
TEMPO DI SOSPENSIONE E RICHIEDENTE/TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI
MEMBRI**

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione e all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione
Repubblica slovacca ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Repubblica slovacca	APPM Respipharm	Sospensione iniettabile	Ceppi di <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> che producono le tossine Apx I, Apx II e Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sierotipo A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titolo medio di agglutinazione anticorpale dopo vaccinazione di coniglio.	Suini	Intramuscolare profonda nel collo. <u>Scrofe gravide:</u> Vaccinazione di base: prima iniezione 4-5 settimane prima del parto previsto. Seconda iniezione almeno 2 settimane prima del parto previsto. Richiamo: un'iniezione 2-3 settimane prima di ogni parto. <u>Suinetti svezzati:</u> Prima iniezione: all'età di 6-8 settimane. Rivaccinazione: dopo 14-21 giorni.	<u>Scrofe gravide:</u> Dose vaccinale: 3 ml <u>Suinetti svezzati:</u> Dose vaccinale: 2 ml.	Zero giorni

¹ Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata.

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione e all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione
Spagna	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Repubblica slovacca	APPM Respipharm	Sospensione iniettabile	Ceppi di <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> che producono le tossine Apx I, Apx II e Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sierotipo A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titolo medio di agglutinazione anticorpale dopo vaccinazione di coniglio.	Suini	Intramuscolare profonda nel collo. <u>Scrofe gravide:</u> Vaccinazione di base: prima iniezione 4-5 settimane prima del parto previsto. Seconda iniezione almeno 2 settimane prima del parto previsto. Richiamo: un'iniezione 2-3 settimane prima di ogni parto. <u>Suinetti svezzati:</u> Prima iniezione: all'età di 6-8 settimane. Rivaccinazione: dopo 14-21 giorni.	<u>Scrofe gravide:</u> Dose vaccinale: 3 ml. <u>Suinetti svezzati:</u> Dose vaccinale: 2 ml.	Zero giorni

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione e all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di sospensione
Polonia	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Repubblica slovacca	APPM Respiphar m	Sospensione iniettabile	Ceppi di <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> che producono le tossine Apx I, Apx II e Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sierotipo 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sierotipo A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titolo medio di agglutinazione anticorpale dopo vaccinazione di coniglio.	Suini	Intramuscolare profonda nel collo. <u>Scrofe gravide:</u> Vaccinazione di base: prima iniezione 4-5 settimane prima del parto previsto. Seconda iniezione almeno 2 settimane prima del parto previsto. Richiamo: un'iniezione 2-3 settimane prima di ogni parto. <u>Suinetti svezzati:</u> Prima iniezione: all'età di 6-8 settimane. Rivaccinazione: dopo 14-21 giorni.	<u>Scrofe gravide:</u> Dose vaccinale: 3 ml <u>Suinetti svezzati:</u> Dose vaccinale: 2 ml.	Zero giorni

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PER LA SOSPENSIONE DELL'ATTUALE AUTORIZZAZIONE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI APPM RESPIPHARM

1. Introduzione

APPM Respiopharm è un vaccino batterico a cellule intere inattivate con formaldeide, multi-componente, contenente tre ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae* (sierotipi 2, 9 e 11) e un ceppo di *Pasteurella multocida* (sierotipo A); contiene inoltre gel di idrossido di alluminio come adiuvante.

Il prodotto è indicato per l'uso nei suini (scrofe e suinetti svezzati) dall'età di 6 settimane ed è destinato ad indurre immunizzazione attiva di scrofe e suinetti contro la polmonite da *Actinobacillus pleuropneumoniae* e contro infezioni secondarie da *Pasteurella multocida*. In base a quanto dichiarato, l'immunizzazione inizia dopo 14 giorni e dura 6 mesi.

La somministrazione avviene tramite due iniezioni intramuscolari a 2-3 settimane di distanza. Alle scrofe la prima dose (3 ml) va somministrata 4-5 settimane prima della data prevista del parto; la seconda iniezione (3 ml) almeno 2 settimane prima di tale data. Ai suinetti la prima dose (2 ml) va somministrata all'età di 6-8 settimane, mentre la seconda (2 ml) dopo 14-21 giorni.

Il prodotto è autorizzato nello Stato membro di riferimento (Repubblica slovacca) da 7 anni. Il presente deferimento fa seguito a una domanda di mutuo riconoscimento del prodotto presentata in Polonia e Spagna. Al termine della fase di valutazione della procedura, lo Stato membro interessato (Polonia) si è dichiarato pronto a concedere l'autorizzazione. La Spagna ha sollevato obiezioni che hanno portato al deferimento in oggetto, ritenendo che l'autorizzazione del medicinale veterinario potesse rappresentare un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente a causa di problemi di qualità ed efficacia.

In sintesi, i timori riguardavano la composizione dei sierotipi di *Actinobacillus pleuropneumoniae* contenuti nel vaccino (2, 9 e 11), che non corrisponderebbero alla situazione epizootica della Spagna, dove i sierotipi più prevalenti sono i 2, 4 e 7. Inoltre la Spagna ha ritenuto che non fosse stata fornita una giustificazione adeguata per l'inclusione nello stesso vaccino di sierotipi diversi di *A. pleuropneumoniae* e *P. multocida*. In aggiunta a queste questioni di qualità, la Spagna riteneva inoltre che i livelli consentiti per i residui di formaldeide fossero troppo elevati. A causa dei timori legati alla mancanza di correlazione tra risposta sierologica verso *P. multocida* e protezione, la Spagna ritiene che non sia dimostrata neanche una correlazione tra la prova di attività (*potency test*) dei lotti condotta su conigli e l'efficacia nei suini di questo antigene. Pertanto, vi era il dubbio che non fosse possibile garantire la corrispondenza tra i lotti.

I timori sull'efficacia di *A. pleuropneumoniae* riguardavano la mancata conferma della presenza delle tossine Apx nel prodotto finale e la mancanza di studi di provocazione (*challenge*) specifici su APP sierotipo 11. Inoltre si riteneva che gli studi in campo non fossero sufficienti e che non confermassero in modo diretto la presenza di APP o che mancasse un idoneo monitoraggio dei segni clinici o di altri parametri di efficacia. La mancanza di dati convincenti a sostegno dell'efficacia di *P. multocida* è stata giudicata una lacuna particolarmente grave.

2. Valutazione degli aspetti relativi alla qualità e all'efficacia

Aspetti relativi alla qualità

Il richiedente ha presentato dati che confermano che i sierotipi di APP contenuti nel prodotto sono presenti negli Stati membri interessati. Inoltre sono state addotte argomentazioni che suffragano l'importanza delle tossine Apx quali importanti antigeni nel mediare la protezione, aspetto sostenuto anche dai requisiti indicati in una monografia specifica (2008/1360) della Farmacopea europea. Le tossine Apx presenti nel prodotto (Apx I, Apx II e Apx III) sono idonee a conferire protezione contro i sierotipi presenti negli Stati membri in cui è previsto l'uso del medicinale. Pertanto si è deciso che i sierotipi di APP presenti nel prodotto sono rilevanti, il che giustifica la presenza nel vaccino dei componenti di APP.

Il richiedente ha presentato i dati di osservazioni in campo, integrati da riferimenti bibliografici, per dimostrare che *P. multocida* causa frequenti coinfezioni da APP nei suini con patologie respiratorie. Sono stati inoltre presentati dati di confronto ottenuti in campo tra gli esiti clinici nei suini con patologia respiratoria di allevamenti con simultanea presenza di APP e *P. multocida* e vaccinati con APPM Respipharm o un prodotto concorrente, ma contenente solo il componente APP. Tuttavia le lacune di tali dati (cfr. più avanti) sono tali da non consentire di accogliere la giustificazione dell'inserimento del componente PMA nel prodotto.

La Farmacopea europea (0062) ammette livelli residui di formaldeide superiori a 0,5 g/l, a condizione che venga dimostrato che il livello è sicuro. Il richiedente ha dimostrato che il prodotto che contiene il livello massimo proposto di formaldeide non ha causato reazioni avverse significative nel corso degli studi con dose singola, dose ripetuta e sovradosaggio o nell'uso in campo, né negli studi sulla sicurezza condotti su scrofe gravide. Dato che la formaldeide è elencata nell'allegato II (sostanze non soggette ad un limite massimo di residui) del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, si è riconosciuto che, per la protezione della salute pubblica, non è necessario stabilire un livello massimo per i residui. Pertanto non sembrano sussistere ulteriori problemi di sicurezza in merito ai livelli di formaldeide che possono residuare dalla somministrazione di prodotti contenenti formaldeide ai livelli proposti. Conseguentemente, è stato deciso che il livello di formaldeide presente nel prodotto è accettabile.

Inizialmente vi erano stati timori in merito alla validità dei parametri di controllo utilizzati nella fase di produzione e sul prodotto finale per assicurare la corrispondenza tra i lotti di produzione. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha elaborato ulteriori test in fase di produzione, atti a controllare i livelli di antigene dopo l'inattivazione. Tali test (test di agglutinazione modificato per APP e test di densità ottica a 540 nm per PMA) erano stati convalidati, tuttavia sono state sollevate ulteriori obiezioni in merito al rapporto tra i livelli originari di antigene pre-inattivazione (in CFU/ml per tutti i componenti), i valori post-inattivazione (MAT per APP e OD540 nm per PM) e il test di attività sierologica. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto ulteriori analisi e test di convalida a conferma delle specifiche di test per la fase di produzione e il prodotto finale che sono stati giudicati soddisfacenti, a condizione che fossero sufficientemente chiariti alcuni punti.

Due sono i punti meritevoli di particolare discussione: in primo luogo la mancanza di uno studio di provocazione su APP sierotipo 11; secondariamente, l'assenza di dati sulle specifiche esatte dei lotti utilizzati, dato che per stabilire l'efficacia del componente *P. multocida* ci si è basati principalmente su dati di campo.

Per quanto riguarda la mancanza di uno studio di provocazione su APP sierotipo 11, il richiedente la giustifica in parte con il fatto che tutti e tre i gruppi di Apx sono presenti nel vaccino. Il significato come gruppo tossigeno è confortato dalla monografia specifica (2008/1360) che afferma (paragrafo 2.2.2, "Immunogenicità") che "Il ceppo di provocazione per il test seguente viene scelto in modo da assicurare una provocazione con ogni tossina Ap prodotta dai sierotipi indicati in etichetta...". In considerazione del fatto che i sierotipi 9 e 11 appartengono allo stesso gruppo tossigeno (gruppo 1, che produce Apx1 e Apx2) e che il sierotipo 2 appartiene al gruppo tossigeno 2 (che produce Apx2 e Apx3), è stato deciso che tale requisito della Farmacopea europea era soddisfatto dagli studi di provocazione sui sierotipi 2 e 9. A sostegno di tale interpretazione il richiedente ha fornito i pareri dell'EDQM e del presidente del Group 15V.

Quanto al collegamento con l'efficacia di *P. multocida*, il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato invitato a fornire ulteriori dati sui lotti di vaccino utilizzati negli studi in campo e a chiarire ulteriormente alcuni dettagli degli studi in modo sufficiente a giustificare la dichiarata efficacia del componente *P. multocida*. I dati forniti non sono stati ritenuti sufficienti a suffragare l'asserita validità del componente *P. multocida* (cfr. più avanti) e pertanto non è stato possibile confermare l'esistenza di un collegamento tra parametri di produzione ed efficacia di PMA.

Aspetti relativi all'efficacia

Mancando studi specifici di provocazione utilizzando APP sierotipo 11 come provocatore (*challenger*), la Spagna che fungeva da relatore ha chiesto conferma dell'efficacia del componente APP sierotipo 11. Si è preso atto che tutti e tre i gruppi tossigeni di Apx sono presenti nel vaccino. Il significato come gruppo tossigeno è confortato dalla monografia specifica (2008/1360) che afferma (paragrafo 2.2.2, "Immunogenicità") che "Il ceppo di provocazione per il test seguente viene scelto in modo da assicurare una provocazione con ogni tossina Ap prodotta dai sierotipi indicati in etichetta...". In considerazione del fatto che i sierotipi 9 e 11 appartengono allo stesso gruppo tossigeno (gruppo 1, che produce Apx1 e Apx2) e che il sierotipo 2 appartiene al gruppo tossigeno 2 (che produce Apx2 e Apx3), è stato deciso che tale requisito della Farmacopea europea era soddisfatto dagli studi di provocazione sui sierotipi 2 e 9. Tale parere era suffragato dai pareri dell'EDQM e del presidente del Group 15V ottenuti dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Posto che i principali requisiti per la dimostrazione dell'efficacia sono quelli indicati nella Farmacopea europea, sulla scorta di un'interpretazione della monografia specifica approvata dall'EDQM si è ritenuto che il richiedente li avesse soddisfatti grazie all'impiego degli specifici ceppi di provocazione utilizzati. Sono stati inoltre presentati ulteriori dati a riprova della stretta relazione a livello di antigeni tra i sierotipi 9 e 11 di APP. Pertanto, considerando che APPM Respipharm soddisfa i requisiti di efficacia fissati dalla Farmacopea europea e considerando anche gli ulteriori dati che confermano una stretta relazione a livello di antigeni tra i sierotipi 9 e 11 di APP, non si ritiene giustificata una richiesta di ulteriori studi di provocazione. Inoltre si ritiene che, per il benessere degli animali, ulteriori studi di provocazione con il sierotipo 11 di APP siano superflui e non vadano perciò richiesti.

Per quanto riguarda la giustificazione del componente *P. multocida* del vaccino, il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di osservazioni in campo ottenuti in uno studio di sorveglianza, integrati da riferimenti bibliografici, per dimostrare che *P. multocida* causa frequenti coinfezioni da APP nei suini con patologie respiratorie. Sono stati inoltre raccolti dati di confronto ottenuti in campo tra gli esiti clinici nei suini con patologia respiratoria di allevamenti con simultanea presenza di APP e *P. multocida* e vaccinati con APPM Respipharm o un prodotto concorrente, ma contenente solo il componente APP. I dati sono stati raccolti nel corso di alcuni anni (almeno tra il 2004 e il 2008) e riguardano complessivamente 163 061 suini, di cui 93 460 vaccinati con APPM Respipharm, 37 541 trattati con vaccino APP non contenente *P. multocida*, e 32 060 suini non vaccinati. L'analisi si era concentrata sulla frequenza della mortalità e sulla requisizione dei polmoni presso i macelli (fatto che indica la presenza di lesioni) causati da APP o *P. multocida* nei suini vaccinati con APPM Respipharm. La giustificazione di includere nel vaccino il componente *P. multocida* era stata accettata dal comitato nel corso della procedura di deferimento.

La Nota guida sui requisiti relativi ai vaccini veterinari combinati² afferma che “La soppressione dei test di provocazione è accettabile solo in rari casi e dev’essere validamente motivata”; inoltre nell’allegato I alla direttiva 2001/82/CE così come successivamente modificata (parte 4, Prove precliniche e cliniche), viene stabilito che “Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l’efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.”. Il richiedente/titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha motivato l’assenza di studi di provocazione specifici su *P. multocida* adducendo le difficoltà note nell’effettuazione di studi di provocazione che siano indicativi. Inoltre sono state presentate pubblicazioni specialistiche per suffragare l’asserito coinvolgimento di *P. multocida* nel peggioramento della malattia causata da APP. In linea di principio la giustificazione del richiedente/titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio per la mancanza di studi di provocazione specifici è stata accettata. Tuttavia il comitato ha espresso significativi timori in merito alla qualità e alla validità degli studi in campo forniti a riprova dell’efficacia di *P. multocida*.

Dato che il richiedente/titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha proposto di dimostrare l’efficacia del componente *P. multocida* tramite dati ottenuti in campo, è stato invitato a chiarire se gli animali vaccinati con APPM Respipharm, un vaccino concorrente e i controlli non vaccinati avevano condiviso gli stessi locali nei vari allevamenti, dato che questo avrebbe consentito un valido confronto dell’efficacia dei rispettivi vaccini. La Nota di orientamento relativa alle prove sul campo condotte con vaccini veterinari³ afferma che “*The environment in which the two groups of animals are housed shall be as equivalent as possible (i.e. same farm/barn/batch) or at least as similar as possible (e.g. same farm/different barn/same batch).*” [L’ambiente in cui sono ospitati i due gruppi di animali dovrà essere il più possibile equivalente (ovvero stesso allevamento/locale/lotto) o almeno simile (ad es. stesso allevamento/diverso locale/stesso lotto)]. È stato confermato che, conformemente al protocollo dello studio, i gruppi di suini vaccinati con i vari vaccini erano stati ospitati nello stesso allevamento, ma in locali diversi, il che è accettabile.

Vi erano dubbi sui metodi di valutazione dei risultati, in particolare su come i casi di mortalità e di requisizione dei polmoni erano stati messi in relazione in modo conclusivo con *A. pleuropneumoniae* o *P. multocida*. Tale aspetto è stato considerato importante in quanto le modificazioni patologiche causate da *P. multocida* non sono specifiche dell’infezione di questo microrganismo. Il richiedente/titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha confermato che la diagnosi era stata effettuata da veterinari esperti sulla base della storia clinica precedente e, nei casi di decesso dell’animale, delle rilevazioni autoptiche. Il richiedente ritiene che le alterazioni patologiche osservate nei polmoni siano diverse a seconda che siano causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae* o *Pasteurella multocida*; tale differenziazione si basa sull’identificazione di lesioni caratteristiche effettuata da veterinari esperti presso i macelli. Sebbene tali lesioni non siano specifiche del patogeno in questione, esse offrono un criterio di discriminazione in termini di specificità delle lesioni respiratorie a seconda della patologia che le ha causate e, nei casi dubbi, vengono confermate tramite isolamento batterico. La frequenza degli isolati di ciascun organismo nei suini non vaccinati ha fornito alcune indicazioni sulla prevalenza del patogeno nell’allevamento e, considerandola assieme alle esperienze sulla malattia, si è ritenuto che avesse una qualche utilità in sede di classificazione.

² CVMP Guidance note: Requirements for combined veterinary vaccines - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP Guidance note: Field trials with veterinary vaccines - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Vi era inoltre l'esigenza di chiarire la rilevanza dei lotti del vaccino APPM Respipharm impiegati negli studi in campo. In particolare il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe chiarire in quale misura si può affermare che essi soddisfino il criterio di attività minima per *P. multocida*. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sul contenuto antigenico dei lotti di vaccino impiegati negli studi in campo. Alcuni dei dati di campo presentati dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno confermato che i livelli di antigeni presenti in quegli studi erano pari o inferiori ai livelli proposti come minimi per il prodotto. Tuttavia in questi particolari studi una risposta sierologica è stata indotta, anche se non è stato possibile dimostrare una correlazione tra efficacia (segni clinici) e attività. Quanto allo studio di sorveglianza condotto sul campo, il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito ulteriori dati sui lotti impiegati che però sono stati omessi per errore. I dati forniti indicano che sono stati usati solo lotti che erano chiaramente superiori all'attività minima.

Dato che il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio voleva dimostrare l'efficacia del componente PMA confrontando l'efficacia di APPM Respipharm rispetto ai prodotti comparatori (*comparator*), era necessario anche chiarire la composizione dell'altro vaccino (quello contenente solo *A. pleuropneumoniae*). In particolare è stato chiesto di confermare che tale vaccino copre l'intero spettro delle tossine Apx. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha chiarito la composizione degli altri prodotti comparatori, confermando che erano stati somministrati in base alla posologia raccomandata. È stato dimostrato che tutti i prodotti comparatori contengono lo stesso spettro di antigeni Apx del prodotto attuale, pertanto è stato possibile giustificare la comparabilità su tale base.

Non sono stati forniti i dettagli dei metodi statistici utilizzati né relazioni complete sugli studi in campo. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i chiarimenti richiesti, che confermano l'analisi statistica applicata. Sono inoltre state fornite le relazioni degli studi in campo che, pur contenendo dati più approfonditi rispetto a quelli disponibili in precedenza, non erano sufficienti per confermare la validità degli studi atti a dimostrare l'asserita efficacia di *P. multocida*. Il comitato ha osservato che la mancanza di conformità con i requisiti GCP indebolisce in modo sostanziale il contenuto dello studio di sorveglianza. Oltre alle riserve relative alle lacune degli studi, il comitato ha preso atto che il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non aveva fornito dati a dimostrazione dei tempi di inizio e durata della protezione contro *P. multocida*.

Il motivo più importante del rifiuto riguarda la mancanza di dati che dimostrino l'efficacia del componente *P. multocida*. I dati sul campo erano carenti e non è emerso in modo inequivocabile un beneficio derivante dalla presenza di PMA nel vaccino, il che è in parte confermato dall'opinione in base alla quale, essendo quella da *P. multocida* un'infezione secondaria, eventuali benefici osservati potrebbero essere attribuiti ad una riduzione dell'incidenza della malattia causata dal patogeno principale (*A. pleuropneumoniae*) ottenuta tramite la vaccinazione contro APP. Alla luce di tali evidenze il CVMP ha concluso che l'efficacia del componente *P. multocida* sierotipo A non era stata sufficientemente dimostrata e che pertanto, in mancanza di un beneficio dimostrato, qualsiasi rapporto rischi-benefici debba considerarsi sfavorevole.

MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PER LA SOSPENSIONE DELL'ATTUALE AUTORIZZAZIONE

Considerando:

- che il CVMP ha ritenuto che i dati presentati dal richiedente a riprova dell'efficacia del componente *Pasteurella multocida* sierotipo A contengono lacune significative;
- che il CVMP ha ritenuto che tali lacune siano tali da affermare che non sono stati presentati dati validi a riprova dell'efficacia del componente *Pasteurella multocida* sierotipo A;
- che pertanto il CVMP ha ritenuto che, in mancanza di qualsiasi beneficio dimostrato del componente, il rapporto rischi-benefici del componente *P. multocida* sierotipo A vada considerato sfavorevole, con un grave e inaccettabile rischio per la salute umana o animale o per l'ambiente;

il CVMP ha raccomandato che il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio sia respinto e che l'attuale autorizzazione sia sospesa.

Le condizioni per la revoca della sospensione sono indicate nell'allegato III.

ALLEGATO III

CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La competente autorità nazionale dello Stato membro di riferimento provvede affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfi le seguenti condizioni:

L'efficacia del componente *P. multocida* va dimostrata presentando opportuni studi controllati che dimostrino in modo chiaro un beneficio specifico derivante dalla presenza di PMA nel vaccino. La prova di attività di *P. multocida* deve essere in grado di discriminare tra lotti con attività (*potency*) e sottoattività (*subpotency*).