

I PRIEDAS

**VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS, FARMACINĖ FORMA, STIPRUMAS,
PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS, VARTOJIMO BŪDAI, IŠLAUKOS LAIKOTARPIS
IR PAREIŠKĖJAS IR RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS VALSTYBĖSE
NARĖSE**

Valstybė narė	Pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Vartojimo dažnis ir būdas	Rekomenduojama dozė	Išlaikos laikotarpis
Slovakija ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakijos Respublika	APPM Respipharm	Injekcinė suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> padermės, gaminančios Apx I, Apx II ir Apx III toksinus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 serotipas $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 serotipas $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 serotipas $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotipas $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Vidutinis agliutinacijos antikūnų titras triušių organizme po vakcinacijos	Kiaulės	Švirkščiami giliai į kaklo raumenis. <u>Paršingos paršavedės:</u> Pirminė vakcinacija: pirmoji injekcija – prieš 4–5 savaites iki numatomo paršiavimosi. Antroji injekcija bent prieš 2 savaites iki numatomo paršiavimosi. Stiprinamoji vakcinacija: viena injekcija prieš 2–3 savaites iki kiekvieno paršiavimosi. <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Pirmoji injekcija: 6–8 savaičių amžiaus. Revakcinacija: po 14–21 dienų.	<u>Paršingos paršavedės:</u> Vakcinos dozė: 3 ml <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Vakcinos dozė: 2 ml.	Nulis dienų.

¹ Rinkodaros teisė suteikta.

Valstybė narė	Pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Vartojimo dažnis ir būdas	Rekomenduojama dozė	Išlaikos laikotarpis
Ispanija	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakijos Respublika	APPM Respipharm	Injekcinė suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> padermės, gaminančios Apx I, Apx II ir Apx III toksinus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 serotipas $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 serotipas $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 serotipas $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotipas $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Vidutinis agliutinacijos antikūnų titras triušių organizme po vakcinacijos	Kiaulės	Švirkščiami giliai į kaklo raumenis. <u>Paršingos paršavedės:</u> Pirminė vakcinacija: pirmoji injekcija – prieš 4–5 savaites iki numatomo paršiavimosi. Antroji injekcija bent prieš 2 savaites iki numatomo paršiavimosi. Stiprinamoji vakcinacija: viena injekcija prieš 2–3 savaites iki kiekvieno paršiavimosi. <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Pirmoji injekcija: 6–8 savaičių amžiaus. Revakcinacija: po 14–21 dienų.	<u>Paršingos paršavedės:</u> Vakcinos dozė: 3 ml <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Vakcinos dozė: 2 ml.	Nulis dienų.

Valstybė narė	Pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Vartojimo dažnis ir būdas	Rekomenduojama dozė	Išlaikos laikotarpis
Lenkija	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakijos Respublika	APPM Respipharm	Injekcinė suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> padermės, gaminančios Apx I, Apx II ir Apx III toksinus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2 serotipas $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9 serotipas $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11 serotipas $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotipas $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Vidutinis agliutinacijos antikūnų titras triušių organizme po vakcinacijos	Kiaulės	Švirkščiami giliai į kaklo raumenis. <u>Paršingos paršavedės:</u> Pirminė vakcinacija: pirmoji injekcija – prieš 4–5 savaites iki numatomo paršiavimosi. Antroji injekcija bent prieš 2 savaites iki numatomo paršiavimosi. Stiprinamoji vakcinacija: viena injekcija prieš 2–3 savaites iki kiekvieno paršiavimosi. <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Pirmoji injekcija: 6–8 savaičių amžiaus. Revakcinacija: po 14–21 dienų.	<u>Paršingos paršavedės:</u> Vakcinacijos dozė: 3 ml <u>Nujunkyti paršeliai:</u> Vakcinacijos dozė: 2 ml.	Nulis dienų.

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS
TEISIŲ IR SUSTABDYTI ESAMOS RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMĄ
PAGRINDAS**

BENDRA APPM RESPIPHARM MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

1. Įvadas

APPM Respipharm yra daugiakomponentė formaldehidu inaktyvuota ląstelinė bakterinė vakcina, į kurios sudėtį įeina trys *Actinobacillus pleuropneumoniae* padermės (2, 9 ir 11 serotipai) ir viena *Pasteurella multocida* padermė (A serotipas) bei aliuminio hidroksido gelis kaip pagalbinė medžiaga.

Preparatas skirtas kiaulėms (paršavedėms ir nujunkytiems paršeliams) nuo 6 savaičių amžiaus aktyviai imunizuoti nuo *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltos pleuropneumonijos ir nuo antrinės *Pasteurella multocida* sukeltos infekcijos. Nurodyta imuniteto susidarymo pradžia – 14 dienų, o imuniteto trukmė – 6 mėnesiai.

Preparatas skiriamas kaip dvi injekcijos į raumenis, tarp kurių daroma 2–3 savaičių pertrauka. Imunizuojant paršavedes, pirmoji dozė (3 ml) turi būti skiriama prieš 4–5 savaites iki numatomos paršiavimosi datos, antroji dozė (3 ml) – bent prieš 2 savaites iki numatomos paršiavimosi datos. Imunizuojant paršelius, pirmoji dozė (2 ml) turi būti skiriama jiems sulaukus 6–8 savaičių amžiaus, antroji dozė (2 ml) – po 14–21 dienų.

Preparato rinkodaros teisė referencinėje valstybėje narėje (Slovakijos Respublikoje) galioja jau 7 metus. Šis kreipimasis buvo inicijuotas po paraiškos dėl preparato savitarpio pripažinimo Lenkijoje ir Ispanijoje pateikimo. Pasibaigus procedūros vertinimo etapui, susijusi valstybė narė – Lenkija – buvo pasirengusi suteikti preparato rinkodaros teisę. Ispanija pareiškė prieštaravimus, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, nes manyta, kad, suteikus šio veterinarinio vaistinio preparato rinkodaros teisę, dėl jo kokybės ir veiksmingumo problemų gali kilti potencialus rimtas pavojus žmonių arba gyvūnų sveikatai ar aplinkai.

Trumpai kalbant, buvo išreikštas susirūpinimas, kad vakcinoje esančių *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipų sudėtis (2, 9 ir 11) neatitinka epizootinės situacijos Ispanijoje, kur labiausiai paplitę 2, 4 ir 7 serotipai. Be to, Ispanija manė, kad pateiktas pagrindas, kuriuo remiantis į tos pačios vakcinos sudėtį buvo įtraukti skirtingi *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* serotipai, buvo nepakankamas. Be šių abejonių dėl kokybės Ispanija taip pat manė, kad leistinas likutinio formaldehido kiekis buvo per didelis. Turėdama abejonių dėl koreliacijos tarp serologinio atsako į *Pasteurella multocida* ir apsaugos, Ispanija mano, kad dėl tokios koreliacijos trūkumo šio antigeno atveju nėra ir įrodytos koreliacijos tarp vakcinos serijos stiprumo tyrimo su triušiais bei veiksmingumo kiaulėms. Dėl to susirūpinta, kad negalima užtikrinti visų vakcinos serijų identiško.

Abejonių dėl *Actinobacillus pleuropneumoniae* veiksmingumo kilo dėl to, kad nebuvo patvirtinta, ar galutiniame preparate yra Apx toksinų, ir dėl to, kad nebuvo atlikta specialių provokacinių tyrimų su *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipu. Be to, manyta, kad gamybiniai tyrimai buvo nepakankami, ir jiems trūko tiesioginio *Actinobacillus pleuropneumoniae* buvimo patvirtinimo bei tinkamo klinikinių požymių ar kitų veiksmingumo parametrų stebėjimo. Ypatingu trūkumu laikyta tai, jog nebuvo įtikinamų *Pasteurella multocida* veiksmingumą įrodančių duomenų.

2. Kokybės ir veiksmingumo problemų vertinimas

Kokybės problemos:

Pareiškėjas pateikė duomenų, patvirtinančių, kad preparato sudėtyje esantys *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipai yra paplitę susijusiose valstybėse narėse. Be to, buvo pateikta argumentų, palaikančių Apx toksinų, kaip užtikrinant organizmo apsaugą tarpininkaujančių antigenų, svarbą, kurią taip pat patvirtina specialioje Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) monografijoje (2008/1360) pateikiami reikalavimai. Preparato sudėtyje esantys Apx toksinai (Apx I, Apx II ir Apx III) tinka suteikti apsaugai nuo valstybėse narėse, kur preparatą numatoma vartoti, paplitusių serotipų. Taigi buvo sutarta, kad preparato sudėtyje esantys *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipai yra tinkami, ir todėl *Actinobacillus pleuropneumoniae* komponentų įtraukimas į vakciną yra pakankamai pagrįstas.

Pareiškėjas pateikė bibliografiniais duomenimis papildytus gamybinių tyrimų duomenis, siekdamas parodyti, kad *Pasteurella multocida* dažnai sukelia infekcijas kiaulėms, sergančioms kvėpavimo takų ligomis, kartu su *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Be to, buvo pateikti gamybinių tyrimų duomenys, lyginantys ūkiuose, kur vienu metu veisiasi ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* bakterijos, laikomų kvėpavimo takų ligomis sergančių kiaulių, vakcinuotų APPM RespiPharm arba konkurenciniu preparatu, kurio sudėtyje yra tik *Actinobacillus pleuropneumoniae*, gydymo klinikinius rezultatus. Tačiau, atsižvelgiant į šių duomenų trūkumus (žr. toliau), nuspręsta, kad nurodytos *Pasteurella multocida* A serotipo įtraukimo į preparato sudėtį priežastys yra nepriimtinos.

Europos farmakopėjoje Ph. Eur. (0062) leidžiama, kad likutinio formaldehido kiekis viršytų 0,5 g/L, jei įrodoma, kad šis kiekis yra saugus. Pareiškėjas įrodė, kad preparatas, kurio sudėtyje yra siūlomas didžiausias formaldehido kiekis, nesukėlė reikšmingų nepageidaujamų reakcijų paršingoms paršavedėms vienkartinės dozės, pakartotinių dozių ir perdozavimo tyrimų ar gamybinių tyrimų metu. Kadangi formaldehidas įtrauktas į Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2377/90, nustatančio veterinarinių vaistų likučių gyvūninės kilmės maisto produktuose didžiausių kiekių nustatymo tvarką Bendrijoje, II priede pateiktą sąrašą, laikyta, kad visuomenės sveikatos apsaugos tikslais nėra būtina nustatyti didžiausią leistiną jo likučių kiekį. Todėl nepanašu, kad būtų papildomų saugumo problemų, susijusių su formaldehido koncentracija, galinčia atsirasti vartojant preparatą, į kurio sudėtį įeina siūlomas formaldehido kiekis. Taigi buvo sutarta, kad į preparato sudėtį įtrauktas formaldehido kiekis yra priimtinas.

Iš pradžių buvo abejonių, susijusių su tuo, ar gamybos proceso metu ir galutiniam preparatui nustatyti kontrolės parametrai gali užtikrinti gamybos rezultatų nuoseklumą. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) sukūrė papildomus gamybos proceso metu atliekamus tyrimus, siekdamas kontroliuoti antigenų kiekį po inaktyvacijos. Šie tyrimai (modifikuotas agliutinacijos tyrimas *Actinobacillus pleuropneumoniae* kiekiui nustatyti, ir optinio tankio, esant 520 nm bangos ilgiui, tyrimas *Pasteurella multocida* A serotipo kiekiui nustatyti) buvo pripažinti tinkamais, tačiau iškeltas klausimas dėl sąsajos tarp pradinio antigenų kiekio prieš inaktyvaciją (KSV/ml visoms sudedamosioms dalims), specifikacijų po inaktyvacijos (modifikuotas agliutinacijos tyrimas *Actinobacillus pleuropneumoniae* kiekiui nustatyti, ir optinio tankio, esant 540 nm bangos ilgiui, tyrimas *Pasteurella multocida* kiekiui nustatyti) bei serologinio stiprumo tyrimo. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas), siekdamas pagrįsti gamybos proceso metu atliktų ir galutinio preparato tyrimų specifikacijas, atliko tolesnę analizę ir tinkamumo patvirtinimą, kuriuos būtų galima laikyti pakankamais, jei būtų deramai paaiškinti kai kurie neaiškumai.

Yra du klausimai, į kuriuos reikėtų ypač atkreipti dėmesį: pirma – su *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipu nebuvo atlikta provokacinių tyrimų, ir antra – kadangi *Pasteurella multocida* komponento veiksmingumas iš esmės pagrįstas gamybinių tyrimų duomenimis, nėra informacijos apie tikslias naudotų vakcinų serijų specifikacijas.

Kalbant apie tai, kad su *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipu nebuvo atlikta provokacinių tyrimų, pareiškėjas iš dalies nurodo, kad vakcinos sudėtyje yra visų trijų Apx grupių toksinų. Toksigeninės grupės svarba pagrindžiama specialioje monografijoje (2008/1360), kurioje nurodoma (2.2.2 skirsnis „Imunogeniškumas“), kad „Užkrato padermė toliau nurodytam tyrimui parenkama taip, kad būtų galima atlikti provokacinį tyrimą su kiekvienu Ap toksinu, kuriuos gamina ant etiketės nurodomi serotipai<...>“. Atsižvelgiant į tai, kad 9 ir 11 serotipai priklauso tai pačiai toksigeninei grupei (1 grupė, gaminanti Apx1 ir Apx2 toksinus), o 2 serotipas priklauso 2 toksigeninei grupei, gaminančiai Apx2 ir Apx3 toksinus, laikyta, jog provokaciniai tyrimai su 2 ir 9 serotipais atitiko šį Ph. Eur. reikalavimą. Pareiškėjas pateikė Europos direktorato dėl vaistų kokybės (EDQM) ir 15V grupės pirmininko nuomones, palaikančias šią interpretaciją.

Kalbant apie sąsają su *Pasteurella multocida* veiksmingumu, pareiškėjo (rinkodaros teisės turėtojo) buvo paprašyta pateikti daugiau informacijos apie vakcinos serijas, naudotas gamybinių tyrimų metu, ir labiau patikslinti tyrimų, kurių pakanka pagrįsti teiginį apie *Pasteurella multocida* komponento veiksmingumą, detales. Manyta, kad pateiktų duomenų nepakanka teiginiui apie *Pasteurella multocida* komponento (aptariama toliau) veiksmingumą pagrįsti, todėl gamybos parametrų ir veiksmingumo tarpusavio sąsaja *Pasteurella multocida* A serotipo atveju negalėjo būti patvirtinta.

Veiksmingumo problemos:

Specialių provokacinių tyrimų, naudojant *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipą kaip užkratą, nebuvo atlikta, todėl Ispanija paprašė *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipo veiksmingumo patvirtinimo. Pažymėta, kad vakcinos sudėtyje yra visų trijų Apx toksigeninių grupių toksinų. Toksigeninės grupės svarba pagrindžiama specialioje monografijoje (2008/1360), kurioje nurodoma (2.2.2 skirsnis „Imunogeniškumas“), kad „Užkrato padermė toliau nurodytam tyrimui parenkama taip, kad būtų galima atlikti provokacinį tyrimą su kiekvienu Ap toksinu, kuriuos gamina ant etiketės nurodomi serotipai“. Atsižvelgiant į tai, kad 9 ir 11 serotipai priklauso tai pačiai toksigeninei grupei (1 grupė, gaminanti Apx1 ir Apx2 toksinus), o 2 serotipas priklauso 2 toksigeninei grupei, gaminančiai Apx2 ir Apx3 toksinus, laikyta, jog provokaciniai tyrimai su 2 ir 9 serotipais atitiko šį Ph. Eur. reikalavimą. Ši nuomonė buvo paremta pareiškėjo (rinkodaros teisės turėtojo) surinktomis EDQM ir 15V grupės pirmininko nuomonėmis.

Laikoma, kad pagrindiniai veiksmingumo įrodymo reikalavimai yra išdėstyti Ph. Eur. Remiantis specialios monografijos interpretacija, kurią palaiko EDQM, nuspręsta, kad pareiškėjas įvykdė šiuos reikalavimus, naudodamas pasirinktas užkrato padermes. Papildoma informacija, patvirtinanti artimą antigeninį santykį tarp *Actinobacillus pleuropneumoniae* 9 ir 11 serotipų, taip pat buvo pateikta. Todėl, turint omeny tai, kad APPM Respipharm atitiko Ph. Eur. veiksmingumo reikalavimus, ir atsižvelgiant į papildomus duomenis, patvirtinančius artimą antigeninį santykį tarp *Actinobacillus pleuropneumoniae* 9 ir 11 serotipų, manoma, kad prašymas atlikti tolesnius provokacinius tyrimus yra nepagrįstas. Be to, manoma, kad gyvūnų gerovės sumetimais papildomi provokaciniai tyrimai su *Actinobacillus pleuropneumoniae* 11 serotipu yra nebūtini, ir jų neturėtų būti reikalaujama.

Siekdamas pagrįsti sprendimą naudoti *Pasteurella multocida* komponentą gaminant vakciną, pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pateikė bibliografiniais duomenimis papildytus natūraliomis sąlygomis atlikto stebėjimo tyrimo duomenis, siekdamas parodyti, kad *Pasteurella multocida* dažnai sukelia infekcijas kiaulėms, sergančioms kvėpavimo takų ligomis, kartu su *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Be to, buvo pateikti gamybinių tyrimų duomenys, lyginantys ūkiuose, kur vienu metu veisiasi ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* bakterijos, laikomų kvėpavimo takų ligomis sergančių kiaulių, vakcinuotų APPM Respipharm arba konkurenciniu preparatu, kurio sudėtyje yra tik *Actinobacillus pleuropneumoniae*, gydymo klinikinius rezultatus. Duomenys buvo renkami kelerius metus (mažiausiai 2004–2008 m.): iš viso surinkti duomenys apie 163 061 kiaulės, iš kurių 93 460 buvo vakcinuotos APPM Respipharm, 37 541 gydytos *Actinobacillus pleuropneumoniae* vakcina be *Pasteurella multocida* komponento ir 32 060 kiaulių nebuvo vakcinuotos. Atliekant analizę, buvo vertinamas mirtingumo ir plaučių konfiskavimo skerdimo metu dažnis – tai rodo, jog rasta plaučių pažeidimų, kuriuos APPM Respipharm vakcinuotoms kiaulėms sukėlė *Actinobacillus pleuropneumoniae* arba *Pasteurella multocida*. Komitetas pripažino sprendimo naudoti *Pasteurella multocida* komponentą gaminant vakciną pagrindimą kreipimosi procedūros metu.

Rekomendacijose „Reikalavimai kombinuotoms veterinarinėms vakcinoms“² nurodoma: „Provokacinių tyrimų neatlikimas yra priimtinas tik retais atvejais ir turi būti išsamiai pagrįstas“, be to, iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB I priede (4 dalis „Veiksmingumo tyrimai“, „Klinikiniai gamybiniai tyrimai“) nurodoma: „Kai laboratoriniais tyrimais nepavyksta įrodyti imunologinio veterinarinio vaisto efektyvumo, galima pateikti tik klinikinių gamybinių tyrimų rezultatus“. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pateisino specialių provokacinių tyrimų su *Pasteurella multocida* nebuvimą tuo, kad yra tam tikrų pripažintų sunkumų atliekant reikšmingus provokacinius tyrimus. Be to, siekiant paremti nuomonę, kad *Pasteurella multocida* prisideda prie *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltos ligos pablogėjimo, buvo pateikti duomenys iš paskelbtos literatūros. Iš esmės pareiškėjo (rinkodaros teisės turėtojo) pateiktos priežastys, dėl kurių neatlikti specifiniai provokaciniai tyrimai, buvo priimtos. Tačiau komitetas turėjo nemažų abejonių dėl *Pasteurella multocida* veiksmingumui įrodyti pateiktų gamybinių tyrimų kokybės ir tinkamumo.

Turint omeny tai, kad pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pasiūlė pagrįsti *Pasteurella multocida* komponento veiksmingumą gamybinių tyrimų duomenimis, jo buvo paprašyta patikslinti, ar APPM RespiPharm ir konkurencinė vakcina vakcinuoti bei nevakcinuoti kontrolinių grupių gyvūnai kiekvienoje tyrimo vietoje buvo laikomi kartu, nes tai leistų atlikti pagrįstą abiejų vakcinų veiksmingumo palyginimą. Rekomendacijose dėl veterinarinių vakcinų gamybinių tyrimų³ nurodyta: *Aplinka, kurioje laikomos dvi gyvūnų grupės, yra kuo vienodesnė (t. y. tas pats ūkis, tas pats tvartas, ta pati gyvūnų partija) arba bent kuo panašesnė (pvz., tas pats ūkis, skirtingi tvartai, ta pati gyvūnų partija)*. Patvirtinta, kad pagal protokolo duomenis skirtingomis vakcinomis paskiepytų kiaulių grupės buvo laikomos tame pačiame ūkyje, bet skirtingose pastato patalpose (tvartuose), o tai yra priimtina.

Kilo klausimų, kaip buvo vertinami rezultatai, ypač kaip buvo nustatoma, kurie mirtingumo ir plaučių konfiskavimo atvejai buvo tikrai susiję su *Actinobacillus pleuropneumoniae*, o kurie – su *Pasteurella multocida*. Tai laikyta svarbiu dalyku, nes *Pasteurella multocida* sukeliami patologiniai pakitimai nėra būdingi vien tik šio mikroorganizmo sukeliamoms infekcijoms. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) patvirtino, kad diagnozę nustatė patyrę veterinarijos specialistai, remdamiesi ankstesne klinicine istorija, o nugaišimo atveju – ir pomirtinio tyrimo rezultatais. Pareiškėjas mano, kad užsikrėtimo *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* atvejais plaučiuose aptinkami patologiniai pakitimai skiriasi. Ši diferenciacija paremta būdingais pažeidimais, kuriuos skerdyklose nustatė patyrę veterinarijos darbuotojai. Nors šie pažeidimai nėra išimtinai būdingi konkrečiam patogeniui, jie sudaro pagrindą diferenciacijai pagal kvėpavimo organų pažeidimų, kuriems būdinga skirtinga patologija ir kurių pobūdį ginčytinai atvejais gali padėti nustatyti bakterijų išskyrimo tyrimas, specifiskumą. Kiekvieno iš mikroorganizmų išskyrimo dažnis tiriant nevakcinuotas kiaules suteikė informacijos apie to ligos sukėlėjo paplitimą tyrimo vietoje ir, kartu įvertinus patologijos duomenis, juo galima būtų pasinaudoti atliekant klasifikaciją.

Taip pat reikėjo išsiaiškinti gamybinių tyrimų metu naudotos (-ų) APPM RespiPharm vakcinų serijos (-ų) tinkamumą. Visų pirma, pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) turėtų patikslinti, kiek jos gali būti laikomos atitinkančiomis būtiniausius stiprumo reikalavimus *Pasteurella multocida* atžvilgiu. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pateikė informacijos apie antigeno kiekį gamybinių tyrimų metu naudotose vakcinose serijose. Kai kurie pareiškėjo (rinkodaros teisės turėtojo) pateikti duomenys patvirtino, kad atliekant tuos tyrimus antigeno kiekis buvo lygus arba mažesnis už mažiausią siūlomą antigeno kiekį preparate. Tačiau, nors atliekant šiuos tyrimus ir buvo sukeltas serologinis atsakas, nebuvo galima įrodyti veiksmingumo (klinikinių požymių) ir stiprumo koreliacijos. Kalbant apie natūraliomis sąlygomis atliktą stebėjimo tyrimą, pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pateikė papildomus duomenis apie naudotas vakcinų serijas, kurios per klaidą nebuvo paminėtos. Remiantis pateiktais duomenimis, buvo naudojamos tik tų serijų vakcinų, kurių stiprumas akivaizdžiai viršijo būtiniausią lygį.

² CVMP rekomendacijos „Reikalavimai kombinuotoms veterinarinėms vakcinoms“ -

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP rekomendacijos „Gamybiniai veterinarinių vakcinų tyrimai“ -

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Turint omeny tai, kad pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) ketino pademonstruoti *Pasteurella multocida* A serotipo komponento veiksmingumą, palygindamas APPM Respipharm ir konkurencinių preparatų veiksmingumą, iškilo poreikis tiksliau išsiaiškinti kitos vakcinos (tik su *Actinobacillus pleuropneumoniae*) sudėtį. Visų pirma, buvo paprašyta patvirtinti, kad šioje vakcinoje yra visų Apx grupių toksinų. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) patikslino kitų konkurencinių preparatų sudėtį ir patvirtino, kad jie buvo skiriami pagal rekomenduotą grafiką. Buvo įrodyta, kad visų konkurencinių preparatų, kaip ir tiriamojo preparato, sudėtyje yra tų pačių Apx antigenų, todėl palyginimas šiuo pagrindu galėtų būti pagrįstas.

Nebuvo pateikta nei informacija apie naudotus statistinius metodus, nei išsamios gamybinių tyrimų ataskaitos. Pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) pateikė prašytą patikslinimą, kuriuo buvo patvirtinta taikyta statistinė analizė. Taip pat buvo pateiktos gamybinių tyrimų ataskaitos. Tačiau, nors ši papildoma medžiaga suteikė išsamesnės informacijos nei turėta anksčiau, jos nepakako, kad būtų patvirtintas tyrimų tinkamumas, siekiant pagrįsti teiginį apie *Pasteurella multocida* komponento veiksmingumą. Komitetas atkreipė dėmesį, jog dėl to, kad buvo nepakankamai laikomasi geros klinikinės praktikos reikalavimų, stebėjimo tyrimo duomenys iš esmės neįtikinami. Nepaisant Komiteto abejonių dėl atliktų tyrimų trūkumų, taip pat buvo pažymėta, kad pareiškėjas (rinkodaros teisės turėtojas) nepateikė duomenų, pagrindžiančių nurodytą imuniteto nuo *Pasteurella multocida* susidarymo pradžią ir trukmę.

Svarbiausia priežastis, dėl kurios atsisakyta suteikti rinkodaros teisę, buvo susijusi su *Pasteurella multocida* komponento veiksmingumo įrodymų trūkumu. Gamybinių tyrimų duomenys buvo nepakankami, ir buvo neaišku, ar *Pasteurella multocida* A serotipo įtraukimas į vakciną davė konkrečios naudos. Tai buvo iš dalies paremta nuomone, kad, kadangi *Pasteurella multocida* yra antrinė infekcija, bet koks pastebėtas teigiamas poveikis gali būti lygiai taip pat priskirtas pirminio sukėlėjo (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) sukeltos ligos dažnio sumažėjimui, pasireiškusiam dėl vakcinacijos nuo *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Atsižvelgdamas į šiuos faktus, Komitetas padarė išvadą, kad *Pasteurella multocida* A serotipo komponento veiksmingumas nebuvo pakankamai įrodytas, todėl, nesant jokios įrodytos naudos, bet kokia naudos ir rizikos santykio analizė būtinai turi būti neigiama.

REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISIŲ IR RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDAS

Kadangi:

- CVMP nusprendė, kad *Pasteurella multocida* A serotipo komponento veiksmingumui pagrįsti pareiškėjo pateikti duomenys turi trūkumų;
- CVMP nusprendė, kad šie trūkumai yra tokie, kad laikoma, jog *Pasteurella multocida* A serotipo komponento veiksmingumui pagrįsti nebuvo pateikta jokių duomenų;
- todėl CVMP nusprendė, jog nesant jokios įrodytos šio komponento naudos, *Pasteurella multocida* A serotipo komponento naudos ir rizikos santykio analizė turi būti neigiama, vadinasi, jis kelia nepriimtina rimtą pavojų žmonių ar gyvūnų sveikatai arba aplinkai;

CVMP rekomendavo nesuteikti rinkodaros teisių ir sustabdyti esamos rinkodaros teisės galiojimą.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo panaikinimo sąlygos nurodytos III priede.

III PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PANAIKINIMO SĄLYGOS

Referencinės valstybės narės nacionalinė kompetentingoji institucija užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojas laikosi šių sąlygų:

Pasteurella multocida komponento veiksmingumas turėtų būti įrodytas pateikus tinkamų kontroliuojamų tyrimų rezultatus, aiškiai rodančius, kad *Pasteurella multocida* A serotipo įtraukimas į vakciną teikia konkrečios naudos. Atlikus *Pasteurella multocida* stiprumo tyrimą, turėtų būti įmanoma atskirti pakankamo ir nepakankamo stiprumo vakcinos serijas.