

I PIELIKUMS

**VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS, FORMA, STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGAS,
LIETOŠANAS VEIDI, IZDALĪŠANĀS PERIODS UN PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJS/REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs vai reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids un biežums	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Slovākijas Republika ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovākijas Republika	APPM Respipharm	Injicēšanai paredzēta suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> celmi, kas ražo <i>ApxI</i>, <i>ApxII</i> un <i>ApxIII</i> toksīnus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2. serotips $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9. serotips $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11. serotips $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotips $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Vidējais aglutinācijas antivielu titru daudzums trušiem pēc vakcinācijas	Cūkas	Intramuskulāri, dziļi kakla muskulī. <u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Primārā vakcinēšana. Pirmā injekcija 4-5 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Otrā injekcija vismaz 2 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Revakcinācija. Viena injekcija 2-3 nedēļas pirms katras atnešanās <u>Atšķirti sivēniem.</u> Pirmā injekcija. 6-8 nedēļu vecumā Revakcinācija. Pēc 14-21 dienas	<u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Vakcīnas deva: 3 ml <u>Atšķirti sivēniem.</u> Vakcīnas deva: 2 ml.	Nulle dienu

¹ Izsniegta reģistrācijas apliecība

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs vai reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids un biežums	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Spānija	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovākijas Republika	APPM Respiparm	Injicēšanai paredzēta suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> celmi, kas ražo <i>ApxI</i>, <i>ApxII</i> un <i>ApxIII</i> toksīnus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2. serotips $\geq 4 \times 10^8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9. serotips $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11. serotips $\geq 4 \times 10^9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotips $\geq 2 \times 10^1 \log_2$ (*) (*) Vidējais aglutinācijas antivielu titru daudzums trušiem pēc vakcinācijas	Cūkas	Intramuskulāri, dziļi kakla muskulī. <u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Primārā vakcinēšana. Pirmā injekcija 4-5 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Otrā injekcija vismaz 2 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Revakcinācija. Viena injekcija 2-3 nedēļas pirms katras atnešanās <u>Atšķirtiņiem sivēniem.</u> Pirmā injekcija. 6-8 nedēļu vecumā Revakcinācija. Pēc 14-21 dienas	<u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Vakcīnas deva: 3 ml <u>Atšķirtiņiem sivēniem.</u> Vakcīnas deva: 2 ml.	Nulle dienu

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs vai reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids un biežums	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Polija	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovākijas Republika	APPM RespiPharm	Injicēšanai paredzēta suspensija	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> celmi, kas ražo <i>ApxI</i>, <i>ApxII</i> un <i>ApxIII</i> toksīnus: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 2. serotips $\geq 4 \times 10^8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 9. serotips $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> 11. serotips $\geq 4 \times 10^9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> A serotips $\geq 2 \times 10^1 \log_2$ (*) (*) Vidējais aglutinācijas antivielu titru daudzums truši pēc vakcinācijas	Cūkas	Intramuskulāri, dziļi kakla muskulī. <u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Primārā vakcinēšana. Pirmā injekcija 4-5 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Otrā injekcija vismaz 2 nedēļas pirms prognozētās atnešanās Revakcinācija. Viena injekcija 2-3 nedēļas pirms katras atnešanās <u>Atšķirti sivēniem.</u> Pirmā injekcija. 6-8 nedēļu vecumā Revakcinācija. Pēc 14-21 dienas	<u>Grūsnām sivēnmātēm.</u> Vakcīnas deva: 3 ml <u>Atšķirti sivēniem.</u> Vakcīnas deva: 2 ml.	Nulle dienu

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ATTEIKUMAM IZSNIEGT
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ESOŠĀS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS
APTURĒŠANAI**

1. Ievads

APPM Respipharm ir vairāku komponentu formaldehīda inaktivētu veselu šūnu bakteriālā vakcīna, kas satur trīs *Actinobacillus pleuropneumoniae* (2., 9. un 11. serotips) celmus un vienu *Pasteurella multocida* (A serotips) celmu, un kā papildvielu ietver alumīnija hidroksīda gēlu.

Šīs zāles ir paredzēts lietot cūkām (sivēnmātēm un no zīdītājmātēm atšķirti sīvēniem) no 6 nedēļu vecuma. Ir paredzēts, ka sivēnmātēm un sīvēniem šīs zāles radīs aktīvo imunitāti pret pleiopneimoniju, ko izraisa *Actinobacillus pleuropneumoniae*, un pret sekundāro inficēšanos ar *Pasteurella multocida*. Tiek ziņots, ka imunitāte sākas 14 dienu laikā un ka tā ilgst 6 mēnešus.

Zāļu ievadīšana notiek ar divām intramuskulārām injekcijām, starp kurām ir nepieciešams 2-3 nedēļu intervāls. Imunitātes radīšanai sivēnmātēm pirmā deva (3 ml) ir jādod 4-5 nedēļas pirms prognozētā atnešanās datuma, un otrā injekcija (3 ml) ir jādod vismaz 2 nedēļas pirms prognozējamā atnešanās datuma. Imunitātes radīšanai sivēnmātēm pirmā deva (2 ml) ir jādod 6-8 nedēļu vecumā, un 14-12 dienas vēlāk ir jādod otrā deva (2 ml).

7 gadus šīs zāles ir bijušas reģistrētas atsauces dalībvalstī (Slovākijas Republikā).

Pašreizējā pārskatīšanas procedūra tiek veikta pēc zāļu savstarpējas atzīšanas pieteikuma Polijā un Spānijā. Procedūras novērtēšanas posma beigās iesaistītā dalībvalsts Polija bija gatava izsniegt apliecību. Spānija izteica iebildumus, kuru rezultātā tika veikta šī pārskatīšanas procedūra, jo tika uzskatīts, ka šo veterināro zāļu apliecība var radīt potenciāli nopietnu risku cilvēku un dzīvnieku veselībai vai apkārtējai videi, pamatojoties uz kvalitātes un iedarbīguma radītajām bažām.

Īsumā – tika izteiktas bažas, ka *Actinobacillus pleuropneumoniae* 2., 9. un 11. serotipa sastāvs šajā vakcīnā nebija pamatots ar epizootiskā situāciju Spānijā, kur dominējošs ir 2., 4. un 7. serotips. Turklāt Spānija uzskatīja, ka nav sniegts pietiekams attaisnojums atšķirīgo *A. pleuropneumoniae* un *P. multocida* serotipu ietveršanai vienā vakcīnā. Papildus šiem kvalitātes jautājumiem Spānija arī uzskatīja, ka atļautais formaldehīda atliekvielu līmenis bija pārāk augsts. Tā kā bija bažas saistībā ar korelāciju starp seroloģisko reakciju pret *P. multocida* un aizsardzību, Spānija uzskata, ka korelācijas trūkuma dēļ šim antigēnam nav pierādīta korelācija starp partiju potences testu trūšiem un tā iedarbīgumu cūkām. Rezultātā radās bažas, ka nevarēja nodrošināt dažādu partiju konsekvenci.

Bažas par *A. pleuropneumoniae* iedarbīgumu bija saistītas ar *Apx* toksīnu apstiprinājuma trūkumu gatavajās zālēs un īpaša *APP* 11. serotipa provokācijas testu trūkumu. Turklāt tika uzskatīts, ka lauka pētījumi nebija adekvāti un ka trūka tieša apstiprinājuma par *APP* klātesamību vai piemērotas klīnisko pazīmju vai citu iedarbīguma parametru novērošanas. Par īpaši izteiktu nepilnību tika uzskatīts pārliecinošu datu trūkums *P. multocida* iedarbīguma pamatojumam.

2. Kvalitātes un iedarbīguma jautājumu novērtējums

Kvalitātes jautājumi.

Iesniedzējs ir uzrādījis datus, kas apstiprina, ka zālēs esošie *APP* serotipi tiek lietoti iesaistītajās dalībvalstīs. Turklāt tika sniegti argumenti, kas pamato to, ka *Apx* toksīni ir svarīgi antigēni starpnieka aizsardzībā, ko atbalsta arī attiecīgās Eiropas Farmakopejas monogrāfijas (2008/1360) prasības. Zālēs esošie *Apx* toksīni (*Apx I*, *Apx II* un *Apx III*) ir piemēroti aizsardzības nodrošināšanai pret tajās dalībvalstīs esošajiem serotipiem, kurās zāles paredzēts lietot. Rezultātā tika nolemts, ka zālēs esošie *APP* serotipi ir nepieciešami, un tāpēc *APP* komponentu iekļaušana šajā vakcīnā ir atbilstoši pamatota.

Iesniedzējs uzrādīja lauka pētījumu datus, kas papildināti ar bibliogrāfiskajiem datiem, lai norādītu, ka cūkām ar elpošanas slimībām *P.multocida* bieži izraisa *APP* koinfekcijas. Turklāt tika iesniegti lauka dati, salīdzinot klīniskos iznākumus cūkām ar elpošanas slimībām fermās, kur vienlaikus bija klātesošas *APP* un *P.multocida* saslimšanas, un kur cūkas bija vakcinētas vai nu ar *APPM Respirapharm*, vai ar konkurējošajām zālēm, kas satur tikai *APP*. Tomēr, ņemot vērā šo datu nepilnības (skatīt tālāk), pamatojumu par *PMA* iekļaušanu zāļu sastāvā nevarēja pieņemt.

Eiropas Farmakopejā (0062) ir atļauts formaldehīda atliekvielu līmenis virs 0,5 g/L, ja šis līmenis ir pierādīts kā nekaitīgs. Iesniedzējs ir pierādījis, ka zāles, kas satur ierosināto augšējo formaldehīda robežvērtību, nav radījušas būtiskas nevēlamas reakcijas vienas devas, atkārtotas devas un pārdozēšanas pētījumu laikā vai lauka lietošanas laikā, kā arī nekaitīguma pētījumos ar grūsnām sivēnmātēm. Tā kā formaldehīds ir uzskaitīts *MRL* Padomes Regulas (EEK) Nr. 2377/90 II pielikumā, ir pieņemts, ka sabiedrības veselības aizsardzības nolūkos nav nepieciešams noteikt maksimālo atliekvielu robežvērtību. Tātad nav pamata papildu nekaitīguma jautājumiem saistībā ar formaldehīda līmeņiem, kas varētu rasties dēļ tā, ka tiek lietotas zāles, kas satur formaldehīdu norādītajos līmeņos. Tāpēc tika izlemts, ka zālēs iekļautā formaldehīda līmenis ir pieņemams.

Sākotnēji bija bažas saistībā ar to, vai ražošanas laikā un gatavajām zālēm izmantotie kontroles parametri var nodrošināt ražošanas konsekvenci. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) izstrādāja procesa laikā papildus veicamos testus, lai kontrolētu antigēnu līmeņus pēc inaktivēšanas. Šie testi (modificētais aglutinācijas tests, kas paredzēts *APP*, un optiskais blīvums pie 540 nm, kas paredzēts *PMA*) ir apstiprināti, bet tika izteikti tālāki jautājumi par saistību starp sākotnējiem antigēnu līmeņiem pirms inaktivēšanas (kolonijas veidojošās vienības/ml visiem komponentiem), pēc inaktivēšanas specifiskajām (modificētais aglutinācijas tests, kas paredzēts *APP*, un optiskais blīvums pie 540nm, kas paredzēts *PM*) un seroloģiskās potences analīzi. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks veica turpmāko analīzi un apstiprinājumu, atbalstot procesa laikā un gatavām zālēm veikto testu specifiskācijas, ko varētu uzskatīt par pietiekamām, ja noteikti skaidrojumu punkti būtu atbilstoši risināti.

Īpašas diskusijas izraisīja divas lietas, pirmkārt – netika veikts provokācijas tests *APP* 11. serotipam un otrkārt – tā kā *P.multocida* komponenta iedarbīgums galvenokārt tika balstīts uz lauka datiem, nav informācijas par precīzām izmantoto partiju specifiskajām.

Atbildot uz jautājumu par provokācijas testa trūkumu *APP* 11. serotipam, daļa iesniedzēja izteiktā viedokļa bija tāda, ka vakcīnā ir visas trīs *Apx* grupas. Toksigēnu grupas nozīmi pamato attiecīgā monogrāfija (2008/1360), kurā norādīts (2.2.2. nodaļa Imunogenitāte), ka “provokācijas testa celms turpmākajam testam ir izvēlēts, lai nodrošinātu provokāciju katram *Ap* toksīnam, ko rada uz etiķetes norādāmie serotipi...”. ņemot vērā faktu, ka 9. un 11. serotips pieder vienai toksigēnu grupai (1. grupai, kas rada *Apx1* un *Apx2*) un 2. serotips pieder toksigēnu 2. grupai, kas rada *Apx2* un *Apx3*, tika uzskatīts, ka šī Eiropas Farmakopejas prasība tiek ievērota, veicot provokāciju pētījumus ar 2. un 9. serotipu. Iesniedzējs ir uzrādījis atbalstošus viedokļus no *EDQM* un no 15V grupas priekšsēdētāja, kas atbalsta šo interpretāciju.

Par saistību ar *P.multocida* iedarbīgumu pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts sniegt papildinformāciju par vakcīnas partijām, kas tika lietotas lauka pētījumu laikā, un sīkāku skaidrojumu par šo pētījumu detaļām – pietiekamā apmērā, lai pamatotu prasību par *P.multocida* komponenta iedarbīgumu. Sniegtie dati netika uzskatīti par pietiekamiem, lai pamatotu prasību par *P.multocida* komponentu (aprakstīts tālāk), tāpēc PMA nav pieņemama saikne starp ražošanas parametriem un iedarbīgumu.

Iedarbīguma jautājumi.

Izmantojot APP 11. serotipu provokācijas testiem, nav veikti īpaši provokācijas pētījumi, tāpēc Spānija pieprasīja apstiprinājumu par APP 11. komponenta iedarbīgumu. Tika konstatēts, ka vakcīnā ir visas trīs Apx toksigēnu grupas. Toksigēnu grupas nozīmi pamato attiecīgā monogrāfija (2008/1360), kurā norādīts (2.2.2. nodaļa Imunogenitāte), ka “provokācijas testa celms turpmākajam testam ir izvēlēts, lai nodrošinātu provokāciju katram Ap toksīnam, ko rada uz etiķetes norādāmie serotipi...”. Ņemot vērā faktu, ka 9. un 11. serotips pieder vienai toksigēnu grupai (1. grupai, kas rada Apx1 un Apx2), un 2. serotips pieder toksigēnu 2. grupai, kas rada Apx2 un Apx3, tika uzskatīts, ka šī Eiropas Farmakopejas prasība tiek ievērota, veicot provokāciju pētījumus ar 2. un 9. serotipu. Šo viedokli atbalstīja viedokļi, ko pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks bija saņēmis no EDQM un no 15V grupas priekšsēdētāja.

Tiek uzskatīts, ka noteicošās prasības par iedarbīguma pierādīšanu nosaka Eiropas Farmakopeja. Pamatojoties uz attiecīgās monogrāfijas interpretāciju, ko atbalsta EDQM, tika uzskatīts, ka iesniedzējs ir ievērojis šīs prasības, izmantojot lietotos provokāciju celmus. Ir sniegta arī papildinformācija, kas atbalsta tuvas antigēnu attiecības starp APP 9. un 11. serotipu. Tāpēc, ņemot vērā faktu, ka zāles APPM Respipharm atbilst Eiropas Farmakopejas noteiktajām prasībām par iedarbīgumu, un ņemot vērā papildu datus, kas apstiprina tuvās antigēnu attiecības starp APP 9. un 11. serotipu, tika pieņemts, ka prasība veikt turpmākus provokāciju pētījumus nav pamatota. Turklāt tika izlemts, ka dzīvnieku labklājības dēļ nav nepieciešami un nav jāpieprasa APP 11. serotipa papildu pētījumi.

Lai pamatotu *P.multocida* komponenta esamību vakcīnas sastāvā, pieteikuma iesniedzējs/RAĪ uzrādīja lauka datus no novērošanas pētījuma, kas papildināti ar bibliogrāfiskajiem datiem, lai norādītu, ka *P.multocida* bieži izraisa APP koinfekcijas cūkām ar elpošanas slimībām. Turklāt tika savākti lauka dati, salīdzinot klīniskos iznākumus cūkām ar elpošanas slimībām fermās, kur vienlaikus bija klātesošas APP un *P.multocida* saslimšanas, un kur cūkas bija vakcinētas vai nu ar APPM Respipharm, vai ar konkurējošajām zālēm, kas satur tikai APP. Šie dati ir vākti vairāku gadu garumā (vismaz no 2004. līdz 2008. gadam) par 163 061 cūku, no kurām 93 460 bija vakcinētas ar APPM Respipharm, 37 541 bija ārstēta ar APP vakcīnu bez *P.multocida* un 32 060 cūkas nebija vakcinētas. Analīzē tika apskatīts mirstības biežums un plaušu konfiscēšana pēc kaušanas (bojājumu klātbūtnes rādītājs), ko izraisījusi APP vai *P.multocida* saslimšana cūkām, kas bija vakcinētas ar APPM Respipharm. Pārskatīšanas procedūras laikā komiteja akceptēja pamatojumu ietvert *P.multocida* komponentu vakcīnas sastāvā.

Vadlīnijās izteiktās prasības par kombinētajām veterinārajām vakcīnām² nosaka, ka “*provokāciju neizmantošana ir pieņemama tikai retos gadījumos, un tā ir pilnībā jāpamato*”, un papildus jāņem vērā grozītās Direktīvas 2001/82/EK I pielikums (4. daļa Iedarbīguma pārbaudes, lauka pētījumi), kas nosaka, ka “*ja iedarbīgumu nevar pamatot ar laboratorijā veiktajiem izmēģinājumiem, var būt pieņemama iedarbība tikai lauku izmēģinājumos vienos pašos*”. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks pamatoja īpašo *P.multocida* provokāciju pētījumu trūkumu ar to, ka ir vispāratzītas grūtības veikt jēgpilnus provokāciju pētījumus. Turklāt tika iesniegtas publikācijas, kas atbalsta viedokli, ka baktērijas *P.multocida* ir iesaistītas APP izraisīto slimību pasliktināšanās. Kopumā pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatojums par īpašo provokāciju pētījumu trūkumu tika pieņemts. Tomēr komitejai bija būtiskas bažas saistībā ar *P.multocida* iedarbīgumu atbalstošo lauka pētījumu kvalitāti un derīgumu.

Ņemot vērā, ka pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pamatot komponenta *P. multocida* iedarbīgumu ar datiem no lauka, pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts izskaidrot, vai ar zālēm APPM Respipharm vakcinētie, ar konkurējošo vakcīnu potētie un nevakcinētie dzīvnieki dzīvoja kopā visās pētītajās vietās, kas varētu sniegt derīgu salīdzinājumu par attiecīgo vakcīnu iedarbīgumu. Vadlīnijās par veterināro vakcīnu³ lauka pētījumiem ir norādīts, ka „*Videi, kurā divas dzīvnieku grupas tiek izmitinātas, ir jābūt tik identiskai, cik iespējams (t.i., tā pati ferma/kūts/partija), vai vismaz tik līdzīgai, cik iespējams (piem., tā pati ferma/dažādās kūtis/tā pati partija)*”. Tika apstiprināts, ka saskaņā ar pētījuma protokolu, cūku grupas, kas vakcinētas ar dažādām vakcīnām, tika izmitinātas vienā fermā, bet dažādās telpās (kūtīs), kas ir pieņemami.

Bija bažas par to, kā tika novērtēti rezultāti, it īpaši par to, kādā veidā par mirstības un plaušu konfiscēšanas cēloni tika noteikti *A.pleuropneumoniae* vai *P.multocida*. Tas tika uzskatīts par svarīgu, jo patoloģiskās izmaiņas, ko izraisa *P.multocida*, nav raksturīgas infekcijām ar šo organismu. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka diagnozes veica pieredzējuši veterinārārsti, pamatojoties uz iepriekšējo klīnisko vēsturi un uz pēcnāves konstatējumiem nāves gadījumos. Iesniedzējs uzskata, ka *Actinobacillus pleuropneumoniae* radītās plaušās redzamās patoloģiskās izmaiņas atšķiras, salīdzinot ar *Pasteurella multocida* radītajām. Šī atšķirība ir pamatota ar pieredzējušu veterinārārstu veikto raksturīgo bojājumu identificēšanu kautuvēs. Lai arī šie bojājumi nav raksturīgi attiecīgajam patogēnam, tie sniedz diferencēšanas pamatu elpošanas bojājumu specifikas ietvaros, kam ir atšķirīga patoloģija, un apšaubāmos gadījumos tas tiek atbalstīts ar baktēriju izolēšanu. Katra organisma izolēšanas biežums nevakcinēto cūku gadījumā sniedza zināmu norādi par aģenta dominēšanu to uzturēšanās vietā, un saistībā ar patoloģijas pieredzi var uzskatīt, ka sniedza noteiktu klasifikācijas procesa atbalstu.

Turklāt bija jānoskaidro šajos lauka pētījumos izmantotās (-to) APPM Respipharm vakcīnas partijas (-ju) atbilstība. Pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekam it īpaši ir jāskaidro, līdz kādai pakāpei bija uzskatāms, ka tiek ievēroti minimālās *P.multocida* potences kritēriji. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza informāciju par lauka pētījumos nepieciešamo vakcīnas partiju antigēnu saturu. Dažos pieteikuma iesniedzēja/reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtajos lauka pētījuma datos tika apstiprināts, ka antigēnu līmeņi šajos pētījumos bija norādītajos zāļu minimuma antigēnu līmeņos vai zemāki par šiem līmeņiem. Tomēr šajos noteiktajos pētījumos tika izraisīta seroloģiskā reakcija, bet nebija iespējams uzrādīt korelāciju starp iedarbīgumu (klīniskās pazīmes) un potenci. Saistībā ar novērošanas lauka pētījumiem pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza papildu datus par izmantotajām partijām, kas kļūdas pēc netika iesniegti. Saskaņā ar iesniegtajiem datiem tika izmantotas tikai tās partijas, kas bija nepārprotami virs minimālās potences.

² CVMP vadlīnijas. Prasības par kombinētajām veterinārajām vakcīnām – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP vadlīnijas. Veterināro vakcīnu lauka pētījumi – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Ņemot vērā faktu, ka pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks bija paredzējis pierādīt *PMA* komponenta iedarbīgumu, salīdzinot *APPM Respirapharm* iedarbīgumu ar salīdzinošajām zālēm, bija jānoskaidro citas vakcīnas (kas saturēja tikai *A. pleuropneumoniae*) sastāvs. It īpaši tika pieprasīts apstiprināt, ka šajā vakcīnā ietilpst viss *Apx* toksīnu klāsts. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks skaidroja citu salīdzinājuma zāļu sastāvu un apstiprināja, ka tās ir lietotas saskaņā ar ieteicamo grafiku. Tika parādīts, ka visas salīdzinājuma zāles satur tādu pašu *Apx* antigēnu klāstu kā pētāmās zāles, tāpēc salīdzinājums ir pamatots.

Nebija informācijas par lietotajām statistiskajām metodēm, kā arī nebija lauka izmēģinājumu pilnīgu ziņojumu. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pieprasīto skaidrojumu, kas apstiprināja izmantoto statistisko analīzi. Turklāt tika sniegti lauka pētījumu ziņojumi. Tomēr, lai arī ziņojumi sniedza sīkāku informāciju par iepriekš pieejamo, tie nebija pietiekami, lai apstiprinātu pētījumu derīgumu *P.multocida* iedarbīguma pieprasījuma atbalstīšanai. Komiteja atzīmēja to, ka nepietiekamā atbilstība labas klīniskās prakses vadlīniju prasībām būtiski pasliktināja novērošanas pētījuma saturu. Lai arī komitejām bija iebildumi par pētījumu nepilnībām, tika atzīmēts, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis datus *P.multocida* aizsardzības sākuma un ilguma pieprasījuma pamatojumam.

Galvenais atteikuma iemesls bija saistīts ar pierādījumu trūkumu par *P.multocida* komponenta iedarbīguma pamatojumu. Lauka dati bija nepietiekoši, un nebija skaidrs, vai *PMA* klātesamība vakcīnā radīja kādus īpašus ieguvumus. Daļēji to pamatoja uzskats, ka, tā kā *P.multocida* ir sekundārā infekcija, visi iespējamie ieguvumi varētu tikpat labi būt saistīti ar slimības biežuma mazināšanos, ko izraisa primārais aģents (*A.pleuropneumoniae*), ko sniedza vakcinācija pret *APP*. Ņemot vērā šos faktus, komiteja secināja, ka *P.multocida* A serotipa komponenta iedarbīgums nebija pietiekami pierādīts, tāpēc jebkādu pierādītu ieguvumu trūkuma dēļ visai riska un ieguvumu analīzei ir noteikti jābūt negatīvai.

PAMATOJUMS ATTEIKUMAM IZSNIEGT REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS APTURĒŠANAI

Ņemot vērā to, ka:

- *CVMP* uzskatīja, ka *Pasteurella multocida* A serotipa komponenta iedarbīguma pamatojumā pieteikuma iesniedzēja/reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajos datos ir būtiskas nepilnības;
- *CVMP* uzskatīja, ka šo nepilnību pamatā ir tas, ka nav sniegti dati, kas pamatotu *P. multocida* A serotipa komponenta iedarbīgumu;
- tāpēc *CVMP* uzskatīja, ka jebkādu šī komponenta pierādīto ieguvumu trūkuma dēļ riska un ieguvumu analīzei *P. multocida* serotipa A komponentam ir jābūt negatīvai, līdz ar to veidojot nepieņemamu nopietnu risku cilvēku un dzīvnieku veselībai vai apkārtējai videi;

CVMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecību izsniegšanu un apturēt esošo reģistrācijas apliecību.

III pielikumā ir norādīti apturēšanas atcelšanas nosacījumi.

III PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS
APTURĒŠANAS ATCELŠANAS NOSACĪJUMI

Atsauces dalībvalsts kompetentajai iestādei ir jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda tālāk minētos nosacījumus.

P. multocida komponenta iedarbīgums ir jāpierāda, iesniedzot piemēroti kontrolētus pētījumus, kuros skaidri pierādīts, ka *PMA* klātesamība vakcīnā rada noteiktus ieguvumus. *P. multocida* potences testā ir jāspēj atšķirt potenciālās un subpotenciālās partijas.