

ANNESS I

**ISEM, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI
VETERINARJU, SPEĊI TA' ANNIMAL, MNEJN JINGHATA, PERJODU TA'
TIŻMIM U APPLIKANT/DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

Stat Membru	Applikant jew Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem inventat	Ghamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' Animal	Frekwenza u mnejn jinghata	Doża rrakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Ir-Repubblika Slovakk ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Sospensjoni għal injezzjoni	Razez ta' <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> li jipproduċu tossini Apx I, ApxII u ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titre medju ta' antikorpi ta' agglutinazzjoni wara vaċċinazzjoni fil-fniek	Majjali	Ġol-muskoli fil-fond ġewwa l-muskolu tal-ghonq. <u>Majjali nisa tqal:</u> L-ewwel vaċċinazzjoni: L-ewwel injezzjoni 4-5 ġimghat qabel id-data mistennija għat-tifriġh Tieni injezzjoni għallinqas ġimagħtejn qabel id-data mistennija għat-tifriġh. Buster: Injezzjoni waħda 2-3 ġimghat qabel kull twellid <u>Hnienes miftuma:</u> L-ewwel injezzjoni: Fl-età ta' 6-8 ġimghat Vaċċinazzjoni mill-ġdid: Wara 14-21 jum.	<u>Majjali nisa tqal:</u> Doża tal-vaċċin: 3 ml <u>Hnienes miftuma:</u> Doża tal-vaċċin: 2 ml.	Zero jiem

¹ Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq mogħtija

Stat Membru	Applikant jew Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Isem inventat	Ghamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' Animal	Frekwenza u mnejn jinghata	Doża rrakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Spanja	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Sospensjoni ghal injezzjoni	Razez ta' <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> li jipproduċu tossini Apx I, ApxII u ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \times 10^9$ log₂ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \times 10^8$ log₂ (*) (*) Titre medju ta' antikorpi ta' agglutinazzjoni wara vaċċinazzjoni fil-fniek	Majjali	Ġol-muskoli fil-fond ġewwa l-muskolu tal-ghonq. <u>Majjali nisa tqal:</u> L-ewwel vaċċinazzjoni: L-ewwel injezzjoni 4-5 ġimghat qabel id-data mistennija ghat-tifriġh Tieni injezzjoni għallinqas ġimagħtejn qabel id-data mistennija ghat-tifriġh. Buster: Injezzjoni waħda 2-3 ġimghat qabel kull twellid <u>Hnienes miftuma:</u> L-ewwel injezzjoni: Fl-età ta' 6-8 ġimghat Vaċċinazzjoni mill-ġdid: Wara 14-21 jum.	<u>Majjali nisa tqal:</u> Doża tal-vaċċin: 3 ml <u>Hnienes miftuma:</u> Doża tal-vaċċin: 2 ml.	Zero jiem

Stat Membru	Applikant jew Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Isem inventat	Ghamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' Animal	Frekwenza u mnejn jinghata	Doża rrakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Il-Polonja	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Sospensjoni ghal injezzjoni	Razez ta' <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> li jipproduċu tossini Apx I, ApxII u ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \times 10^8$ log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \times 10^9$ log₂ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \times 10^8$ log₂ (*) (*) Titre medju ta' antikorpi ta' agglutinazzjoni wara vaċċinazzjoni fil-fniek	Majjali	Ġol-muskoli fil-fond ġewwa l-muskolu tal-ghonq. <u>Majjali nisa tqal:</u> L-ewwel vaċċinazzjoni: L-ewwel injezzjoni 4-5 ġimghat qabel id-data mistennija ghat-tifriġh Tieni injezzjoni għallinqas ġimagħtejn qabel id-data mistennija ghat-tifriġh. Buster: Injezzjoni waħda 2-3 ġimghat qabel kull twellid <u>Hnienes miftuma:</u> L-ewwel injezzjoni: Fl-età ta' 6-8 ġimghat Vaċċinazzjoni mill-ġdid: Wara 14-21 jum.	<u>Majjali nisa tqal:</u> Doża tal-vaċċin: 3 ml <u>Hnienes miftuma:</u> Doża tal-vaċċin: 2 ml.	Zero jiem

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHAR-RIFJUT TAL-GHOTI
TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U GHAL
SOSPENSJONI TA' AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ EŻISTENTI**

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' APPM RESPIPHARM

1. Introduzzjoni

APPM Respipharm huwa vaċċin batteriku ta' ċellola shiha multi-komponenti diżattivat bil-formaldehide li fih tliet razze ta' *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Serotipi 2, 9 u 11) u razza waħda ta' *Pasteurella multocida* (Serotip A), u jinkludi ġell tal-idrossidu tal-aluminju bħala sustanza miżġuda.

Il-prodott huwa indikat għall-użu fi ħnieżer (majjali nisa u ħnienes miftuma) li għandhom minn 6 ġimghat 'il fuq, maħsub biex jipproduċi l-immunizzazzjoni attiva tal-majjali nisa u l-ħnienes kontra pleuropneumonia kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* u kontra infezzjoni sekondarja minn *Pasteurella multocida*. Il-bidu tal-immunità huwa indikat bħala 14-il jum u t-tul tal-immunità bħala 6 xhur.

L-ġhoti jsir permezz ta' żewġ injezzjonijiet għal ġol-muskoli separati minn xulxin bi 2-3 ġimghat. Għall-immunizzazzjoni tal-majjali nisa, l-ewwel doża (3 ml) għandha tingħata 4-5 ġimghat qabel id-data mistennija għat-tifriġ, bit-tieni injezzjoni (3ml) mill-inqas ġimagħtejn qabel id-data mistennija għat-tifriġ. Għall-immunizzazzjoni tal-ħnienes, l-ewwel doża (2ml) għandha tingħata ta' 6-8 ġimghat, segwita mit-tieni doża (2ml) 14-21 gurnata wara.

Il-prodott ġie awtorizzat fl-Istat Membru ta' referenza (ir-Repubblika Slovakkja) għal 7 snin. Ir-referenza attwali ssegwi applikazzjoni għar-rikonossiment reċiproku tal-prodott fil-Polonja u fi Spanja. Fil-konklużjoni tal-fażi ta' valutazzjoni tal-proċedura, l-Istat Membru kkonċernat (CMS) li kien il-Polonja kien lest li jagħti awtorizzazzjoni. Spanja qajmet oġġezzjonijiet li wasslu għall-proċedura ta' referenza attwali billi hasset li l-awtorizzazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju tista' tippreżenta riskju potenzjali serju għas-saħħa tal-bniedem jew tal-annimali jew għall-ambjent fuq il-bażi ta' thassib dwar il-Kwalità u l-Effikaċja.

Fil-qosor, tqajjem thassib li l-kompożizzjoni tas-serotipi tal-*Actinobacillus pleuropneumoniae* fil-vaċċin (2, 9 u 11) ma kinux ibbażati fuq is-sitwazzjoni epiżoologika fi Spanja, fejn l-aktar serotipi prevalenti huma 2, 4 u 7. Barra minn hekk, Spanja hasset li ma kinitx giet ipprovduta ġustifikazzjoni adegwata għall-inklużjoni tas-serotipi differenti ta' *A. pleuropneumoniae* u *P. multocida* fl-istess vaċċin. Minbarra dawn il-punti ta' kwalità, Spanja hasset ukoll li l-livell permess ta' fdal tal-formaldehide kien għoli żżejjed. Minhabba thassib relatat mal-korrelazzjoni bejn ir-rispons serologiku kontra *P. multocida* u l-protezzjoni, Spanja thoss li minhabba nuqqas ta' korrelazzjoni, m'hemm ukoll l-ebda korrelazzjoni ppruvata bejn it-test tal-qawwa tal-lott fil-fniek u l-effikaċja fil-ħnieżer għal dan l-antiġen. Konsegwentement, kien hemm thassib li l-konsistenza ta' lott ma' lott ma setgħetx tiġi assicurata.

It-thassib dwar l-effikaċja ta' *A. pleuropneumoniae* kien marbut ma' nuqqas ta' konferma ta' tossini Apx fil-prodott lest u nuqqas ta' studji speċifiċi ta' sfida bl-APP Serotip 11. Barra minn hekk, inhass li l-istudji fil-prattika ma kinux adegwati u kienu neqsin minn konferma diretta tal-preżenza ta' APP jew minn monitoraġġ xieraq tas-sinjali kliniċi jew parametri oħra tal-effikaċja. In-nuqqas ta' dejta konvinċenti b'appoġġ għall-effikaċja ta' *P. multocida* kien ikkunsidrat bħala dgħufija partikolari.

2. Valutazzjoni ta' kwistjonijiet dwar Kwalità u l-Effikaċja

Kwistjonijiet ta' kwalità:

L-applikant ipprova informazzjoni li tikkonferma li s-serotipi APP li hemm fil-prodott huma preżenti fl-Istati Membri involuti. Barra minn hekk, kienu ppreżentati argumenti li jsostnu l-importanza tat-tossini Apx bħala antigeni importanti biex jimmedjaw il-protezzjoni, xi haġa li hija sostnuta wkoll mir-rekwiżiti tal-monografija Ph. Eur. speċifika (2008/1360). It-tossini Apx li hemm preżenti fil-prodott (Apx I, Apx II u Apx III) huma tajbin biex jipprovdu protezzjoni kontra s-serotipi preżenti fl-Istati Membri li fihom huwa intenzjonat li jintuża l-prodott. Għaldaqstant sar qbil li s-serotipi APP fil-prodott huma rilevanti u għalhekk l-inkluzjoni tal-komponenti APP fil-vaċċin kienet iġġustifikata b'mod adegwat.

L-applikant ipprova dejta Prattika, issupplimentata b'informazzjoni biblijografika, biex juri li l-*P.multocida* tikkawża ko-infezzjonijiet frekwenti bl-APP f'majjali li jkollhom mard respiratorju. Barra minn hekk, giet ippreżentata dejta Prattika li pparagunat ir-riżultat kliniku f'majjali li kellhom mard respiratorju f'irziezet fejn l-APP u l-*P.multocida* huma preżenti fl-istess hin, u li tlaqqmu jew b'APPM Respirapharm jew bi prodott kompetitur li jinkorpora l-APP biss. Madankollu, minhabba n-nuqqasijiet f'din id-dejta (ara taht), ġustifikazzjoni għall-inkluzjoni ta' PMA fil-prodott ma setgħetx tiġi aċċettata.

Il-Ph. Eur. (0062) jippermetti livelli ta' formaldehide residwu oghla minn 0.5 g/L bil-kundizzjoni li l-livell ikun intwera li huwa mingħajr periklu. L-applikant wera li prodott li fih il-limitu ta' fuq propost ta' formaldehide ma kkawżax reazzjonijiet avversi sinifikanti waqt studji ta' dożi singoli, dożi ripetuti jew dożi eċċessivi jew waqt l-użu fil-kamp, u lanqas fi studji dwar is-sigurtà f'majjali nisa tqal. Billi l-formaldehide huwa elenkat fl-Anness II tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 dwar il-MRL, kien aċċettat li mhuwix neċessarju għall-protezzjoni tas-saħħa pubblika li jiġi stabbilit limitu massimu ta' residwi. Għaldaqstant, ma jidherx li hemm thassib addizzjonali dwar is-sigurtà marbut mal-livelli ta' formaldehide li jistgħu jirriżultaw mill-ġħoti ta' prodott li fih il-formaldehide fil-livell proposti. Għalhekk sar qbil li l-livell tal-formaldehide inkluz fil-prodott kien wiehed aċċettabbli.

Fil-bidu kien hemm thassib dwar jekk il-parametri ta' kontroll fis-sehħ waqt il-produzzjoni u fuq il-prodott lest setgħux jiżguraw konsistenza fil-produzzjoni. L-Aplikant/Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) kien żviluppa testijiet addizzjonali waqt il-proċess biex jikkontrolla l-livelli tal-antigeni wara d-diżattivazzjoni. Dawn it-testijiet (Test tal-Agglutinazzjoni Modifikata għall-APP u d-densità ottika f'540 nm għall-PMA) kienu ġew validati, madankollu tqajmu iżjed mistoqsijiet rigward ir-rabta bejn il-livelli inizjali tal-antigeni qabel id-diżattivazzjoni (CFU/ml għall-komponenti kollha), l-ispeċifikazzjonijiet ta' wara d-diżattivazzjoni (MAT għall-APP u OD540nm għall-PM) u l-assaġġ tal-qawwa seroloġika. L-Aplikant/MAH wettaq aktar analiżi u validazzjoni b'appoġġ għall-ispeċifikazzjonijiet tal-ittestjar tal-prodott waqt il-proċess u meta lest, li setgħu jitqiesu adegwati, sakemm xi punti ta' kjarifika ġew indirizzati adegwatament.

Hemm żewġ punti għal diskussjoni partikolari, l-ewwel nett li l-isfida ma saritx bl-APP Serotip 11, u t-tieni peress li l-effikaċja tal-komponent tal-*P.multocida* hija bbażata prinċipalment fuq dejta Prattika, m'hemm ebda informazzjoni dwar l-ispeċifikazzjonijiet eżatti tal-lottijiet użati.

Dwar in-nuqqas ta' sfida bl-APP serotip 11, parti mill-opinjoni tal-applikant hija li t-tliet gruppi Apx kollha huma rrappreżentati fil-vaċċin. L-importanza tal-grupp tossigeniku hija appoġġjata mill-monografija speċifika (2008/1360) li ssostni (Sezzjoni 2.2.2 Immunogeniċità) li "Ir-razza ta' sfida għat-test segwenti hija magħżula biex tassigura sfida b'kull tossina Ap prodotta mis-serotipi li se jkun indikati fuq it-tikketta...". Minhabba li s-Serotipi 9 u 11 jappartjenu għall-istess grupp tossigeniku (Grupp 1, li jipproduċi Apx1 u Apx2) u s-Serotip 2 jappartjeni għall-Grupp Tossigeniku 2, li jipproduċi Apx2 u Apx3, dan ir-rekwiżit tal-Ph. Eur. kien ikkunsidrat li ntlaħaq mill-istudji ta' sfida bis-serotipi 2 u 9. L-applikant ipprova opinjonijiet ta' sostenn mill-EDQM u miċ-Chairman tal-Grupp 15V li jappoġġjaw din l-interpretazzjoni.

Rigward ir-rabta mal-effikaċja ta' *P.multocida*, l-Applikant/MAH intalab jipprovdni aktar informazzjoni dwar il-lottijiet tal-vaċċin li ntuzaw waqt l-istudji prattiċi u aktar kjarifika dwar id-dettalji tal-istudji li jkunu suffiċjenti sabiex jissostanzjaw rivendikazzjoni għall-effikaċja tal-komponent *P.multocida*. L-informazzjoni pprovduta ma tqisix adegwata sabiex tappoġġja rivendikazzjoni għall-komponent ta' *P.multocida* (diskuss aktar 'l isfel) u għalhekk ma setghetx tigi aċċettata rabta bejn il-parametri tal-produzzjoni u l-effikaċja għall-PMA.

Kwistjonijiet ta' effikaċja:

Ma sarux studji ta' sfida speċifika bl-użu tal-APP serotip 11 bħala sfida, għalhekk Spanja kienet talbet konferma tal-effikaċja tal-komponent APP 11. Għe nnotat li t-tliet gruppi tossigeniċi Apx kollha huma rappreżentati fil-vaċċin. L-importanza tal-grupp tossigeniku hija appoġġjata mill-monografija speċifika (2008/1360) li ssostni (Sezzjoni 2.2.2 Immunogeniċità) li "Ir-razza ta' sfida għat-test segwenti hija magħżula biex tassigura sfida b'kull tossina Ap prodotta mis-serotipi li se jkunu indikati fuq it-tikketta...". Minhabba li s-Serotipi 9 u 11 jappartjenu għall-istess grupp tossigeniku (Grupp 1, li jipproduċi Apx1 u Apx2) u s-Serotip 2 jappartjeni għall-Grupp Tossigeniku 2, li jipproduċi Apx 2 u Apx 3, dan ir-rekwizit tal-Ph. Eur. għe kkunsidrat li ntlahaq mill-istudji ta' sfida bis-serotipi 2 u 9. Din l-opinjoni kienet appoġġjata b'opinjonijiet li l-Applikant/MAH għabar mill-EDQM u ċ-Chairman tal-Grupp 15V.

Ir-rekwiziti prinċipali għall-wiri tal-effikaċja huma kkunsidrati stabbiliti mill-Ph.Eur. Ibbażat fuq interpretazzjoni tal-monografija speċifika appoġġjata mill-EDQM, kien ikkunsidrat li l-applikant issodisfa dawn ir-rekwiziti bl-użu tar-razez ta' sfida li ntuzaw. Għet ippreżentata wkoll informazzjoni addizzjonali li tappoġġja r-relazzjoni antiġenika mill-qrib bejn is-Serotipi 9 u 11 tal-APP. Għalhekk, fid-dawl tal-fatt li APPM Respipharm kien issodisfa r-rekwiziti dwar l-effikaċja tal-Ph.Eur., u meta wiehed jikkunsidra l-informazzjoni addizzjonali li tappoġġja relazzjoni antiġenika mill-qrib bejn is-Serotipi 9 u 11 tal-APP, huwa meqjus li talba għal iżjed studji ta' sfida mhijiex iġġustifikata. Barra minn hekk, huwa kkunsidrat li fuq bażi ta' benesseri tal-annimali, m'hemmx bżonn u m'għandhomx jintalbu studji ta' sfida addizzjonali bl-APP Serotip 11.

Fir-rigward tal-ġustifikazzjoni tal-komponent ta' *P.multocida* fil-vaċċin, l-Applikant/MAH ipprova dejta prattika minn studju ta' sorveljanza, issupplimentata b'informazzjoni biblijografika, biex juri li l-*P.multocida* tikkawża ko-infezzjonijiet frekwenti bl-APP f'majjali li jkollhom mard respiratorju. Barra minn hekk, għet akkumulata dejta prattika li pparagunat ir-riżultat kliniku f'majjali li kellhom mard respiratorju f'irziezet fejn l-APP u l-*P.multocida* huma preżenti fl-istess hin, u li tlaqqmu jew b'APPM Respipharm jew bi prodott kompetitur li jinkorpora l-APP biss. L-informazzjoni ngabret fuq numru ta' snin (mill-inqas bejn l-2004 u l-2008) u kienet tinkludi total ta' 163,061 majjal, li 93,460 minnhom kienu tlaqqmu b'APPM Respipharm, 37,541 ġew trattati b'vaċċin tal-APP mingħajr *P.multocida*, u 32,060 majjal ma kinux ġew imlaqqma. L-analiżi harset lejn il-frekwenza tal-mortalità u l-konfiska tal-pulmuni fil-mument tal-qatla (li tindika l-preżenza ta' leżjonijiet) kkawżati minn APP jew *P.multocida* f'majjali mlaqqma b'APPM Respipharm. Il-ġustifikazzjoni li l-komponent *P.multocida* jkun inkluz fil-vaċċin għet aċċettata mill-Kumitat matul il-proċedura ta' referenza.

In-Nota għal Gwida dwar ir-rekwiziti għal vaċċini veterinarji kombinati², jiddikjaraw li "*It-tnehhija tal-isfidi hija aċċettabbli biss f'każijiet rari u trid tkun iġġustifikata għal kollox.*", u barra minn hekk l-Anness I għad-Direttiva 2001/82/KE kif emendata (Parti 4 Testijiet tal-effikaċja, *Provi prattiċi*), li jiddikjara li "*Meta l-provi fil-laboratorju ma jkunux jistgħu jappoġġjaw l-effikaċja, jista' jkun aċċettabbli li jitwettqu provi prattiċi wahedhom.*". L-Applikant/MAH kien iġġustifika n-nuqqas ta' studji speċifiċi ta' sfida bil-*P.multocida* fuq il-baży li jeżistu diffikultajiet rikonoxxuti sabiex jitwettqu studji siewja tal-isfida. Barra minn hekk, għet ippreżentata kitba ppubblikata biex issostni l-opinjoni li *P.multocida* hija nvoluta fl-aggravar tal-mard ikkawżat mill-APP. Fil-prinċipju, il-ġustifikazzjoni tal-Applikant/MAH għan-nuqqas ta' studji speċifiċi tal-isfida kienet aċċettata. Madankollu, il-kumitat kellu thassib sinifikanti marbut mal-kwalità u l-validità tal-istudji prattiċi ipprovduti b'appoġġ għall-effikaċja tal-*P.multocida*.

² CVMP Nota għal gwida: Rekwiziti għal vaċċini veterinarji kkombinati - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

Fid-dawl tal-fatt li l-Applikant/MAH ippropona li jsostni l-effikaċja tal-komponent ta' *P. multocida* b'informazzjoni mill-kamp, l-Applikant/MAH intalab jikkjarifika jekk l-animali mlaqqma b'APPM Respipharm, vaċċin kompetitur jew kontrolli mhux imlaqqma kinux sistemati flimkien f'kull sit, li seta' jippermetti tqabbil validu tal-effikaċja tal-vaċċini rispettivi. In-Nota ghal Gwida dwar provi prattiċi bil-vaċċini veterinarji³ tindika li "*L-ambjent li fih jinżammu ż-żewġ gruppi ta' animali għandu jkun ekwivalenti kemm jista' jkun (jigifieri l-istess razzett/maqfel/lott) jew għallinqas simili kemm jista' jkun (eż. l-istess razzett/maqfel differenti/l-istess lott).*" Gie kkonfermat li skont il-protokoll tal-istudju, il-gruppi ta' majjali mlaqqma bil-vaċċini differenti kienu nżammu fl-istess razzett fi swali differenti (maqfel) u dan huwa aċċettabbli.

Kien hemm thassib dwar kif ġew valutati r-riżultati, b'mod partikolari kif il-mortalità u l-konfiski tal-pulmuni ġew attribwiti definittivament għall-*A.pleuropneumoniae* jew il-*P.multocida*. Dan tqies importanti billi l-bidliet patoloġiċi kkawżati minn *P.multocida* mhumix speċifiċi għal infezzjoni b'dan l-organizmu. L-Applikant/MAH ikkonferma li d-dijanjożi saret minn professjonisti veterinarji ta' esperjenza fuq il-bażi tal-istorja klinika preċedenti u fuq sejbiet post mortem f'kazijiet ta' mortalità. L-Applikant iħoss li l-bidliet patoloġiċi li dehru fil-pulmuni huma differenti minhabba l-*Actinobacillus pleuropneumoniae* meta mqabbla mal-*Pasteurella multocida*. Dan id-divrenzjar huwa bbażat fuq l-identifikazzjoni ta' lezjonijiet karatteristiċi minn persunal veterinarju ta' esperjenza fil-biċċeriji. Filwaqt li dawn il-lezjonijiet mhumix speċifiċi għall-patogen inkwistjoni, huma jipprovdu bażi għad-divrenzjar f'termini tal-ispeċifità ta' lezjonijiet respiratorji li għandhom patoloġija differenti u f'kazijiet dubjużi huma appoġġjati minn iżolament batteriku. Il-frekwenza tal-iżolar ta' kull organismu f'majjali mhux imlaqqma pprovdiet xi indikazzjoni tal-prevalenza tal-aġent fil-post u, meqjusa flimkien mal-esperjenza tal-patoloġija, tista' tiġi kkunsidrata li ttipprovi xi appoġġ għall-proċess ta' klassifikazzjoni.

Barra minn hekk, kien meħtieġ li tiġi ċċarata r-rilevanza tal-lott(ijiet) tal-vaċċin APPM Respipharm li ntużaw fl-istudji prattiċi. B'mod partikolari, l-Applikant/MAH għandu jikkjarifika safejn dawn jistgħu jitqiesu li jissosifaw il-kriterji tal-qawwa minima għall-*P.multocida*. L-Applikant/MAH ipprova informazzjoni dwar il-kontenut tal-antigeni fil-lottijiet tal-vaċċin li ntużaw fl-istudji prattiċi. Ċerta dejta prattika ppreżentata mill-Applikant/MAH ikkonfermat li l-livelli tal-antigeni f'dawk l-istudji kienu fi jew taht il-livelli ta' antigeni proposti bhala l-minimi tal-prodott. Madankollu, f'dawn l-istudji partikolari, gie indott rispons seroloġiku izda korrelazzjoni bejn l-effikaċja (sinjali kliniċi) u l-qawwa ma tistax tintwera. Dwar l-istudju prattiku ta' sorveljanza, l-Applikant/MAH ta dejta addizzjonali dwar il-lottijiet użati, li bi żball ma tqisux. Skont id-dejta pprovduta, il-lottijiet li huma oghla mill-qawwa minima b'mod ċar biss intużaw.

Minhabba li l-Applikant/MAH kien beħsiebu juri l-effikaċja tal-komponent tal-PMA billi jqabbel l-effikaċja ta' APPM Respipharm ma' dik ta' prodotti komparaturi, kien meħtieġ li tiġi ċċarata l-kompożizzjoni tal-vaċċin l-iehor (li fih l-*A. pleuropneumoniae* wahdu). B'mod partikolari, kien mitlub li jkun ikkonfermat li dan il-vaċċin kien ikopri l-firxa kollha tat-tossini Apx. L-Applikant/MAH għandu jiddiskuti safejn dan il-vaċċin jista' jitqabbel ma' APPM RESPIPHARM fir-rigward tal-*A. pleuropneumoniae* u jispjega jekk il-vaċċin ingħatax kif rakkomandat. Il-MAH iċċara l-kompożizzjoni tal-prodotti komparaturi l-oħrajn u kkonferma li kienu ngħataw skont l-iskeda rakkomandata. Intwera li l-prodotti komparaturi kollha kien fihom l-istess medda ta' antigeni Apx bħall-prodott attwali, għaldaqstant paragon seta' jkun ġustifikat fuq din il-bażi.

Ma kienx hemm dettalji tal-metodi statistiċi li ntużaw, u lanqas ma kien hemm rapporti tal-provi prattiċi. L-Applikant/MAH ipprova l-kjarifika mitluba, li kkonfermat l-analizi statistika li kienet ġiet applikata. Barra minn hekk, kienu pprovduti rapporti tal-istudji prattiċi. Madankollu, filwaqt li dawn ipprovdew informazzjoni aktar dettaljata minn dik li kien hemm qabel, dawn ma kinux suffiċjenti sabiex jikkonfermaw il-validità tal-istudji għall-finijiet li jappoġġjaw rivendikazzjoni tal-effikaċja għall-*P.multocida*. Gie nnotat mill-Kumitat li n-nuqqas ta' konformità mar-rekwiżiti ta' GCP dgħajfu sostanzjalment il-kontenut tal-istudji ta' sorveljanza. Minkejja r-riservi tal-kumitat rigward in-nuqqasijiet fl-istudji, gie nnotat ukoll li l-Applikant/MAH ma kienx ipprova informazzjoni li ssostni l-bidu u d-dewmien allegat tal-protezzjoni għal *P. multocida*.

³ CVMP Nota għal gwida: Provi kliniċi b'vaċċini veterinarji - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Ir-raġuni prinċipali tar-rifjut kienet marbuta man-nuqqas ta' evidenza li tappoġġja l-effikaċja tal-komponent tal-*P.multocida*. Id-dejta Prattika kienet defiċjenti u ma kienx ċar jekk il-preżenza ta' PMA fil-vaċċin kellhiex xi benefiċċju speċifiku. Dan sa ċertu punt kien appoġġjat mill-fehma li billi l-*P.multocida* hija infezzjoni sekondarja, kwalunkwe benefiċċju possibbli li deher seta' faċilment ikun attribwit għal tnaqqis fl-inċidenza tal-marda kkawżata mill-aġent primarju (*A.pleuropneumoniae*) faċilitat mit-tilqima kontra l-APP. Fid-dawl ta' dawn il-fatti, il-Kumitat ikkonkluda li l-effikaċja tal-komponent tal-*P.multocida* serotip A ma ntwerietx b'mod adegwat, għalhekk fin-nuqqas ta' turija ta' kwalunkwe benefiċċju kull analiżi tal-benefiċċju-riskju trid bilfors tkun waħda negattiva.

**RAĠUNIJIET GHAR-RIFJUT TAL-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U GHAL SOSPENSJONI TA' AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Billi:

- is-CVMP qies li hemm nuqqasijiet sinifikanti fl-informazzjoni pprovduta mill-Applikant b'appoġġ għall-effikaċja tal-komponent tal-*Pasteurella multocida* serotip A.
- is-CHMP qies li dawn in-nuqqasijiet huma tali li huwa kkunsidrat li ma għiet ipprovduta l-ebda informazzjoni li tappoġġja l-effikaċja tal-komponent tal-*P. multocida* serotip A.
- għaldaqstant, is-CHMP qies li fin-nuqqas ta' kwalunkwe benefiċċju muri ta' dan il-komponent, l-analiżi tar-riskju u l-benefiċċju għall-komponent tal-*P. multocida* serotip A jrid ikun negattiv, li għalhekk jippreżenta riskju serju inaċċettabbli għas-saħħa tal-bniedem jew tal-annimali jew għall-ambjent.

is-CVMP irrakkomanda r-rifjut tal-ġhoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq eżistenti.

Il-kundizzjonijiet għat-tnehhija tas-sospensjoni huma stabbiliti fl-Anness III.

ANNEX III

**KUNDIZZJONIJIET GHAT-TNEHHIJA TAS-SOSPENSJONI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

L-Awtorità Kompetenti Nazzjonali tal-Istat Membru ta' Referenza, għandha tiżgura li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

L-effikaċja tal-komponent tal-*P. multocida* trid tintwera permezz tal-provvediment ta' studji xierqa kkontrollati li juru b'mod ċar li l-preżenza ta' PMA fil-vaċċin għandha benefiċċju speċifiku. It-test tal-qawwa għal *P. multocida* għandu jkun kapaċi jiddistingwi bejn lottijiet b'saħħithom u lottijiet inqas minn b'saħħithom.