

BIJLAGE I

**NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL
VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK, DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG,
WACHTTIJD EN AANVRAGER/HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Slowakije ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slowakije	APPM Respiparm	Suspensie voor injectie	Stammen van <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> die de toxinen Apx 1, Apx 2 en Apx 3 produceren: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Gemiddelde titer van agglutinatiantilichamen na vaccinatie bij konijnen	Varkens	Intramusculair diep in de halsspier. <u>Drachtige zeugen:</u> Primaire vaccinatie: eerste injectie 4-5 weken vóór de verwachte werpdatum. Tweede injectie ten minste 2 weken vóór de verwachte werpdatum. Boosterinjectie: één injectie 2-3 weken vóór elke werpdatum. <u>Gespeende biggen:</u> Eerste injectie: op de leeftijd van 6-8 weken. Revaccinatie: na 14-21 dagen.	<u>Drachtige zeugen:</u> Vaccindosis: 3 ml <u>Gespeende biggen:</u> Vaccindosis: 2 ml	Nul dagen

¹ Vergunning voor het in de handel brengen verleend.

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Spanje	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slowakije	APPM Respipharm	Suspensie voor injectie	Stammen van <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> die de toxinen Apx 1, Apx 2 en Apx 3 produceren: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Gemiddelde titer van agglutinatiantilichamen na vaccinatie bij konijnen	Varkens	Intramusculair diep in de halsspier. <u>Drachtige zeugen:</u> Primaire vaccinatie: eerste injectie 4-5 weken vóór de verwachte werpdatum. Tweede injectie ten minste 2 weken vóór de verwachte werpdatum. Boosterinjectie: één injectie 2-3 weken vóór elke werpdatum. <u>Gespeende biggen:</u> Eerste injectie: op de leeftijd van 6-8 weken. Revaccinatie: na 14-21 dagen.	<u>Drachtige zeugen:</u> Vaccindosis: 3 ml <u>Gespeende biggen:</u> Vaccindosis: 2 ml	Nul dagen

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Polen	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slowakije	APPM Respipharm	Suspensie voor injectie	Stammen van <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> die de toxinen Apx 1, Apx 2 en Apx 3 produceren: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Gemiddelde titer van agglutinatiantilichamen na vaccinatie bij konijnen	Varkens	Intramusculair diep in de halsspier. <u>Drachtige zeugen:</u> Primaire vaccinatie: eerste injectie 4-5 weken vóór de verwachte werpdatum. Tweede injectie ten minste 2 weken vóór de verwachte werpdatum. Boosterinjectie: één injectie 2-3 weken vóór elke werpdatum. <u>Gespeende biggen:</u> Eerste injectie: op de leeftijd van 6-8 weken. Revaccinatie: na 14-21 dagen.	<u>Drachtige zeugen:</u> Vaccindosis: 3 ml <u>Gespeende biggen:</u> Vaccindosis: 2 ml	Nul dagen

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WEIGERING
VAN HET VERLENEN VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN EN VOOR DE SCHORSING VAN DE BESTAANDE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN APPM RESPIPHARM

1. Inleiding

APPM Respiopharm is een multicomponent cellulair vaccin bestaande uit met formaldehyde geïnactiveerde hele bacteriën van drie stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotypen 2, 9 en 11) en één stam van *Pasteurella multocida* (serotype A) met aluminiumhydroxidegel als adjuvans.

Het product is geïndiceerd voor toepassing bij varkens (zeugen en gespeende biggen) vanaf de leeftijd van 6 weken, bedoeld voor inductie van actieve immunisatie van zeugen en biggen tegen door *Actinobacillus pleuropneumoniae* veroorzaakte pleuropneumonie en tegen secundaire infectie door *Pasteurella multocida*. De opgegeven aanvang van immuniteit bedraagt 14 dagen en de immuniteitsduur 6 maanden.

Toediening vindt plaats door twee intramusculaire injecties 2-3 weken na elkaar. Voor immunisatie van zeugen moet de eerste dosis (3 ml) 4-5 weken voor de verwachte werpdatum worden toegediend, en de tweede injectie (3 ml) ten minste 2 weken voor de verwachte werpdatum. Voor immunisatie van biggen moet de eerste dosis (2 ml) op de leeftijd van 6-8 weken worden toegediend, gevolgd door een tweede dosis (2 ml) 14-21 dagen later.

Het vaccin is in de rapporterende lidstaat (Slowakije) voor 7 jaar goedgekeurd. De huidige verwijzing volgt op een aanvraag voor wederzijdse erkenning van het vaccin in Polen en Spanje. Bij de afronding van de beoordelingsfase van de procedure was de betrokken lidstaat (Polen) bereid een vergunning te verlenen. Spanje opperde bezwaren, die hebben geleid tot de huidige verwijzingsprocedure aangezien men van mening was dat de goedkeuring van dit geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een potentieel ernstig risico kan vormen voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu op grond van problemen ten aanzien van kwaliteit en werkzaamheid.

Kort samengevat kan worden gesteld dat er bezorgdheid werd geuit dat de samenstelling van de serotypen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* in het vaccin (2, 9 en 11) niet was gebaseerd op de epizoologische situatie in Spanje, waar de meest voorkomende typen 2, 4 en 7 zijn. Daarnaast was Spanje van oordeel dat er geen toereikende onderbouwing was overgelegd voor de inclusie van de verschillende serotypen van *A. pleuropneumoniae* en *P. multocida* in hetzelfde vaccin. Afgezien van deze punten ten aanzien van de kwaliteit was Spanje ook van mening dat de toegestane hoeveelheid residuaal formaldehyde te hoog was. Wegens punten van zorg ten aanzien van de correlatie tussen een serologische respons tegen *P. multocida* en bescherming, is Spanje van oordeel dat er, vanwege het ontbreken van een correlatie, voor dit antigeen ook geen bewezen correlatie bestaat tussen de 'batch potency test' (batchpotentietest) bij konijnen en de werkzaamheid bij varkens. Hierdoor bestonden er twijfels of 'batch-to-batch consistency' (vergelijkbaarheid van opeenvolgende productiepartijen) wel kon worden gegarandeerd.

Bedenkingen ten aanzien van de werkzaamheid van *A. pleuropneumoniae* hingen samen met het niet kunnen aantonen van Apx-toxinen in het eindproduct en het ontbreken van specifieke provocatieonderzoeken met APP serotype 11. Daarnaast was men de mening toegedaan dat de veldonderzoeken ontoereikend waren en dat directe bevestiging van de aanwezigheid van APP of een juiste monitoring van klinische tekenen of van andere parameters voor de werkzaamheid ontbrak. Met name het ontbreken van overtuigende gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van *P. multocida* werd als een tekortkoming beschouwd.

2. Beoordeling van geschilpunten ten aanzien van kwaliteit en werkzaamheid

Geschilpunten inzake de kwaliteit:

De aanvrager heeft gegevens overgelegd die bevestigen dat de APP-serotypen in het vaccin in de betrokken lidstaten voorkomen. Daarnaast is er bewijsvoering aangedragen die de betekenis ondersteunt van Apx-toxinen als antigenen die van belang zijn bij het induceren van bescherming, wat ook wordt ondersteund door de eisen van de specifieke monografie (2008/1360) van de Europese Farmacopee. De in het vaccin aanwezige Apx-toxinen (Apx 1, Apx 2 en Apx 3) zijn geschikt om bescherming te bieden tegen de serotypen die voorkomen in de lidstaten waar het product gebruikt zal gaan worden. Daarom was men het erover eens dat de APP-serotypen in het vaccin ter zake doend zijn en dat de toevoeging van de APP-componenten aan het vaccin dus voldoende was onderbouwd.

De aanvrager legde gegevens over van veldonderzoek, aangevuld met bibliografische gegevens, om te illustreren dat *P. multocida* bij varkens met luchtwegaandoeningen vaak co-infecties met APP veroorzaakt. Daarnaast werden er gegevens uit veldonderzoek gepresenteerd die de klinische uitkomst vergeleken voor varkens met luchtwegaandoeningen op veehouderijen waar APP en *P. multocida* tegelijk voorkomen en die zijn gevaccineerd met APPM RespiPharm of een concurrerend vaccin dat alleen APP bevat. In het licht van de tekortkomingen van deze gegevens (zie hieronder) kon een onderbouwing voor de toevoeging van PMA aan het vaccin echter niet worden aanvaard.

Volgens de Europese Farmacopee (0062) zijn hoeveelheden residuaal formaldehyde van meer dan 0,5 g/l toegestaan mits is aangetoond dat deze hoeveelheid veilig is. De aanvrager heeft aangetoond dat een vaccin dat de voorgestelde bovengrens voor formaldehyde bevat, geen aanleiding heeft gegeven tot aanzienlijke bijwerkingen in onderzoeken met enkelvoudige toediening, herhaalde toediening en overdosering of tijdens toepassing in het veld, noch in veiligheidsonderzoeken bij drachtige zeugen. Aangezien formaldehyde wordt vermeld in bijlage II van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad voor MRL's, is aanvaard dat het voor de bescherming van de volksgezondheid niet nodig is een maximale residuwaarde vast te stellen. Er lijken zich daardoor geen extra veiligheidsproblemen voor te doen in samenhang met de hoeveelheden formaldehyde die het gevolg kunnen zijn van de toediening van een vaccin dat formaldehyde bevat in de voorgestelde hoeveelheden. Daarom werd overeengekomen dat de hoeveelheid in het vaccin aanwezige formaldehyde aanvaardbaar was.

Er waren aanvankelijke bedenkingen geuit of de gehanteerde controleparameters tijdens de productie en ten aanzien van het eindproduct consistentie van de productie zouden kunnen garanderen. De aanvrager/vergunninghouder had extra "in-process" tests ontwikkeld om de antigeenspiegels na inactivatie te controleren. Deze tests [gemodificeerde agglutinatietest (MAP) voor APP en optische dichtheid bij 540 nm voor PMA] waren gevalideerd; er werden echter nog bedenkingen opgeworpen over het verband tussen de initiële antigeenspiegels vóór inactivatie (CFU/ml voor alle componenten), de postinactivatiespecificaties (MAP voor APP en OP540nm voor PM) en de serologische potentietest. De aanvrager/vergunninghouder had aanvullende analyse en validatie uitgevoerd ter ondersteuning van de specificaties voor de "in-process" tests en tests van het eindproduct, die als toereikend zouden kunnen worden beschouwd, mits sommige punten voldoende zouden worden opgehelderd.

Twee punten moeten in het bijzonder worden besproken, ten eerste dat er geen provocatie met APP serotype 11 is uitgevoerd en ten tweede dat er, omdat de werkzaamheid van de component *P. multocida* wordt gebaseerd op gegevens uit veldonderzoek, geen informatie beschikbaar is over de precieze specificaties van de gebruikte batches.

Met betrekking tot het ontbreken van provocatie met APP serotype 11 is de aanvrager onder meer van oordeel dat alle drie de Apx-groepen in het vaccin vertegenwoordigd zijn. De betekenis van de toxigene groep wordt ondersteund door de specifieke monografie (2008/1360), waarin wordt gesteld (rubriek 2.2.2 Immunogeniciteit) dat "voor de volgende test de stam voor provocatie zodanig wordt gekozen dat provocatie optreedt met elke Apx-toxine die wordt geproduceerd door de serotypen die op het etiket worden vermeld...". Gezien het feit dat de serotypen 9 en 11 tot dezelfde toxigene groep behoren (groep 1, die Apx 1 en Apx 2 produceert) en dat serotype 2 deel uitmaakt van toxigene groep 2, die Apx 2 en Apx 3 produceert, is men van oordeel dat door provocatieonderzoeken met serotype 2 en 9 aan deze in de Europese Farmacopee vastgelegde eis is voldaan. De aanvrager heeft

ondersteunende adviezen overgelegd van het Europees directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit (EDQM) en de voorzitter van Group 15V, die deze interpretatie ondersteunt.

Met betrekking tot het verband met de werkzaamheid van *P. multocida* werd de aanvrager/vergunninghouder verzocht aanvullende informatie te verstrekken over de vaccinbatches die tijdens de veldonderzoeken waren gebruikt en meer duidelijkheid te verschaffen over de bijzonderheden van de onderzoeken die een claim betreffende de werkzaamheid van de component *P. multocida* afdoende onderbouwen. De verstrekte gegevens werden niet als toereikend beschouwd om een claim voor de component *P. multocida* te ondersteunen (hieronder besproken); een verband tussen productieparameters en werkzaamheid voor PMA kon daarom niet worden geaccepteerd.

Geschilpunten inzake de werkzaamheid:

Er zijn geen specifieke provocatieonderzoeken met APP serotype 11 als provocatie uitgevoerd; Spanje had daarom om bevestiging gevraagd van de werkzaamheid van de APP-11-component. Er werd vastgesteld dat alle drie de Apx-toxigene groepen in het vaccin aanwezig zijn. De betekenis van de toxigene groep wordt ondersteund door de specifieke monografie (2008/1360) waarin wordt gesteld (rubriek 2.2.2 Immunogeniciteit) dat "voor de volgende test de stam voor provocatie zodanig wordt gekozen dat provocatie optreedt met elke Apx-toxine die wordt geproduceerd door de serotypen die op het etiket worden vermeld...". Gezien het feit dat de serotypen 9 en 11 tot dezelfde toxigene groep behoren (groep 1, die Apx 1 en Apx 2 produceert) en dat serotype 2 deel uitmaakt van toxigene groep 2, die Apx 2 en Apx 3 produceert, was men van oordeel dat door provocatieonderzoeken met serotype 2 en 9 aan deze in de Europese Farmacopee vastgelegde eis is voldaan. Dit oordeel werd ondersteund door de adviezen die het EDQM en de voorzitter van Group 15V de aanvrager/vergunninghouder hadden doen toekomen.

Men is van oordeel dat de belangrijkste eisen voor het aantonen van werkzaamheid in de Europese Farmacopee zijn vastgelegd. Op grond van een interpretatie van de specifieke monografie die door het EDQM wordt ondersteund, werd geoordeeld dat de aanvrager door het gebruik van de voor provocatie gebruikte stammen aan deze eisen heeft voldaan. Er is ook aanvullende informatie overgelegd die de nauwe antigene verwantschap tussen APP serotypen 9 en 11 ondersteunt. Gezien het feit dat APPM Respipharm aan de eisen van de Europese Farmacopee inzake werkzaamheid heeft voldaan en rekening houdend met de extra gegevens als ondersteuning van een nauwe antigene verwantschap tussen APP serotypen 9 en 11, is men dan ook van oordeel dat een verzoek om verdere provocatieonderzoeken niet gerechtvaardigd is. Daarnaast worden om diervelzijnsredenen aanvullende provocatieonderzoeken met APP serotype 11 als onnodig beschouwd en dient hier niet om te worden gevraagd.

Ter verantwoording van de aanwezigheid van de component *P. multocida* in het vaccin heeft de aanvrager/vergunninghouder gegevens afkomstig uit een surveillanceonderzoek, aangevuld met bibliografische gegevens, overgelegd om aan te tonen dat *P. multocida* bij varkens met luchtwegaandoeningen vaak co-infecties met APP veroorzaakt. Daarnaast zijn er gegevens uit veldonderzoek verzameld die de klinische uitkomst vergelijken bij varkens met luchtwegaandoeningen op veehouderijen waar APP en *P. multocida* tegelijk voorkomen en die zijn gevaccineerd met APPM Respipharm of een concurrerend vaccin dat alleen APP bevat. De gegevens zijn over een periode van enkele jaren verzameld (ten minste 2004-2008) en omvatten in totaal 163 061 varkens, waarvan er 93 460 met APPM Respipharm waren gevaccineerd, 37 541 met een APP-vaccin zonder *P. multocida* waren behandeld en 32 060 varkens niet waren gevaccineerd. De analyse richtte zich op de frequentie van mortaliteit en inbeslagname van longweefsel bij de slacht (indicatief voor de aanwezigheid van laesies) veroorzaakt door APP of *P. multocida* bij varkens gevaccineerd met APPM Respipharm. De verantwoording voor de opname van de component *P. multocida* in het vaccin is tijdens de verwijzingsprocedure door het CVMP aanvaard.

Volgens het richtsnoer inzake vereisten voor gecombineerde vaccins voor diergeneeskundig gebruik² is het “*achterwege laten van provocatie alleen in zeldzame gevallen aanvaardbaar en moet dit uitgebreid worden toegelicht*” en daarnaast vermeldt bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG zoals gewijzigd (deel 4 Werkzaamheidstesten, Praktijkonderzoek): “*Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.*” Volgens de aanvrager/vergunninghouder was het ontbreken van specifieke provocatieonderzoeken met *P. multocida* gerechtvaardigd gezien het feit dat er erkende problemen bestaan ten aanzien van het uitvoeren van zinvolle provocatieonderzoeken. Bovendien werd er gepubliceerde literatuur gepresenteerd ter ondersteuning van de opvatting dat *P. multocida* een rol speelt bij verergering van door APP veroorzaakte ziekte. In principe werd de motivering van de aanvrager/vergunninghouder voor het ontbreken van specifieke provocatieonderzoeken aanvaard. Het CVMP had echter aanzienlijke bedenkingen ten aanzien van de kwaliteit en validiteit van de veldonderzoeken die waren overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid van *P. multocida*.

Gezien het feit dat de aanvrager/vergunninghouder voorstelde de werkzaamheid van de component *P. multocida* te ondersteunen met gegevens afkomstig uit het veld, werd de aanvrager/vergunninghouder verzocht te verduidelijken of dieren gevaccineerd met APPM Respipharm, een concurrerend vaccin of niet-gevaccineerde controles op elke locatie samen gehuisvest waren geweest, wat een valide vergelijking van de werkzaamheid van de respectieve vaccins mogelijk zou hebben gemaakt. Het richtsnoer inzake veldproeven met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik³ schrijft voor dat “*de omgeving waarin de twee groepen dieren worden gehuisvest, zoveel mogelijk gelijk moet zijn (d.w.z. zelfde veehouderij/schuur/batch) of ten minste zo gelijkvormig mogelijk (bv. dezelfde veehouderij/andere schuur/zelfde batch).*” Bevestigd werd dat volgens het onderzoeksprotocol de groepen varkens die met de verschillende vaccins waren gevaccineerd, op dezelfde veehouderij in verschillende ruimten (schuren) gehuisvest waren, hetgeen aanvaardbaar is.

Er waren bedenkingen ten aanzien van hoe de resultaten waren beoordeeld, in het bijzonder hoe mortaliteit en in beslag genomen longweefsel ondubbelzinnig waren toegeschreven aan *A. pleuropneumoniae* of *P. multocida*. Dit werd als belangrijk gezien aangezien pathologische veranderingen veroorzaakt door *P. multocida* niet specifiek zijn voor infectie met dit organisme. De aanvrager/vergunninghouder bevestigde dat de diagnosestelling werd uitgevoerd door ervaren dierenartsen op grond van de eerdere klinische voorgeschiedenis en op postmortem bevindingen in geval van mortaliteit. De aanvrager is van mening dat de in de longen waargenomen pathologische veranderingen ten gevolge van *Actinobacillus pleuropneumoniae* afwijken van die veroorzaakt door *Pasteurella multocida*. Dit onderscheid wordt gebaseerd op identificatie van kenmerkende laesies door ervaren veterinaire medewerkers in slachthuizen. Hoewel deze laesies niet specifiek voor de pathogeen in kwestie zijn, bieden ze een basis voor differentiatie in termen van de specificiteit van respiratoire laesies met een andere pathologie en worden in twijfelgevallen bevestigd door bacteriële isolatie. De frequentie van isolaties van elk organisme bij niet-gevaccineerde varkens gaf enige indicatie betreffende de prevalentie van het agens op de locatie en zou, in combinatie met ervaringen met de ziekte, kunnen worden beschouwd als enige ondersteuning voor het classificatieproces.

²CVMP Note for guidance: Requirements for combined veterinary vaccines – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP Note for guidance: Field trials with veterinary vaccines – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Daarnaast moest de relevantie worden toegelicht van de in de veldonderzoeken gebruikte batch(es) van het APPM Respipharm-vaccin. De aanvrager/vergunninghouder moest met name toelichten in hoeverre kan worden gesteld dat ze aan de criteria van minimale potentie voor wat betreft *P. multocida* voldoen. De aanvrager/vergunninghouder legde informatie over inzake het antigeengehalte van de vaccinbatches die in de veldonderzoeken waren gebruikt. In sommige gevallen bevestigden deze door de aanvrager/vergunninghouder overgelegde gegevens dat de antigeenspiegels in die veldonderzoeken gelijk waren aan of lager dan de voor het vaccin voorgestelde minimale antigeenspiegels. Echter, in deze specifieke onderzoeken werd weliswaar een serologische respons geïnduceerd, maar er kon geen correlatie worden aangetoond tussen werkzaamheid (klinische tekenen) en potentie. Voor het surveillanceonderzoek verstrekten de aanvrager/vergunninghouder aanvullende gegevens over de gebruikte batches, die bij vergissing ontbraken. Hieruit bleek dat alleen batches waren gebruikt waarvan de potentie duidelijk boven het minimum lag.

Gezien het feit dat de aanvrager/vergunninghouder de werkzaamheid van de PMA-component wilde aantonen door de werkzaamheid van APPM Respipharm te vergelijken met die van vergelijkingsmiddelen, moet de samenstelling van het andere vaccin (met uitsluitend *A. pleuropneumoniae*) worden toegelicht. In het bijzonder werd de aanvrager/vergunninghouder verzocht te bevestigen dat dit vaccin alle Apx-toxinen omvatte. De aanvrager/vergunninghouder gaf duidelijkheid over de samenstelling van de andere vergelijkingsmiddelen en bevestigde dat deze waren toegediend volgens het aanbevolen schema. Aangetoond werd dat alle vergelijkingsmiddelen dezelfde verscheidenheid aan Apx-antigenen bevatten als het onderhavige vaccin, waardoor een vergelijking op deze basis kon worden gerechtvaardigd.

Er werden geen bijzonderheden verstrekt over de toegepaste statistische methoden, noch volledige verslagen van de veldonderzoeken. De aanvrager/vergunninghouder verstrekten de gevraagde uitleg, die de toegepaste statistische analyse bevestigde. Daarnaast werden er verslagen van de veldonderzoeken overgelegd. Hoewel deze meer gedetailleerde informatie gaven dan eerder beschikbaar was, waren deze echter niet voldoende om de validiteit te bevestigen van de onderzoeken voor ondersteuning van de werkzaamheid voor *P. multocida*. Het CVMP merkte op dat de afwijking van de goede klinische praktijken de waarde van het surveillanceonderzoek wezenlijk afzwakte. Naast de bedenkingen van het Comité inzake de tekortkomingen van de onderzoeken werd ook opgemerkt dat de aanvrager/vergunninghouder geen gegevens had overgelegd ter ondersteuning van de geclaimde bescherming tegen *P. multocida* zowel wat betreft intreden als duur.

Het voornaamste argument voor weigering was het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van de component *P. multocida*. De uit veldonderzoeken afkomstige gegevens waren ontoereikend en het was niet duidelijk of de aanwezigheid van PMA in het vaccin een specifiek voordeel opleverde. Dit werd deels ondersteund door de opvatting dat aangezien *P. multocida* een secundaire infectie is, eventuele mogelijke waargenomen voordelen evengoed zouden kunnen worden toegeschreven aan een afname van de incidentie van door het primaire agens (*A. pleuropneumoniae*) veroorzaakte ziekte als resultaat van vaccinatie tegen APP. In het licht van deze feiten concludeerde het Comité dat de werkzaamheid van de component *P. multocida* serotype A niet voldoende was aangetoond en dat daarom, door het ontbreken van een aangetoond voordeel, een baten-risicobeoordeling niet anders dan negatief kan zijn.

REDENEN VOOR DE WEIGERING VAN HET VERLENEN VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN VOOR DE SCHORSING VAN DE BESTAANDE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat:

- het CVMP van oordeel is dat de door de aanvrager overgelegde gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van de component *Pasteurella multocida* serotype A aanzienlijke tekortkomingen vertonen;
- het CVMP deze tekortkomingen van dien aard acht dat men van oordeel is dat er geen gegevens zijn overgelegd die de werkzaamheid van de component *P. multocida* serotype A ondersteunen;
- het CVMP daarom van oordeel is dat, door het ontbreken van enig aangetoond voordeel van deze component, de baten-risicobeoordeling voor de component *P. multocida* serotype A niet anders dan negatief kan zijn, waarmee dit vaccin een onaanvaardbaar ernstig risico vormt voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu;

heeft het CVMP aanbevolen geen vergunningen voor het in de handel te brengen te verlenen en de bestaande vergunning voor het in de handel brengen te schorsen.

De voorwaarden voor de opheffing van de schorsing worden uiteengezet in bijlage III.

BIJLAGE III

VOORWAARDEN VOOR DE OPHEFFING VAN DE SCHORSING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat zal erop toezien dat de vergunninghouder aan de volgende voorwaarden voldoet:

De werkzaamheid van de component *P. multocida* moet worden aangetoond door overlegging van geschikte, gecontroleerde onderzoeken die duidelijk aantonen dat de aanwezigheid van PMA in het vaccin een specifiek voordeel heeft. De potentietest voor *P. multocida* moet onderscheid kunnen maken tussen potente en subpotente batches.