

ANEKS I

**NAZWA, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC WETERYNARYJNEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO, GATUNKI ZWIERZĄT, DROGI PODANIA, OKRES
KARENCJI I WNIOSKODAWCA/PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Słowacja ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Zawiesina do wstrzykiwań	Szczepy <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> wytwarzające toksyny Apx I, Apx II i Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Średnie miano przeciwciał w odczynie aglutynacji u królików po zaszczepieniu.	Świnie	Domięśniowo głęboko w mięsień szyi. <u>Cieźarne maciory:</u> Dawka szczepionki: 3 ml Szczepienie podstawowe: Pierwsze wstrzyknięcie 4–5 tygodni przed spodziewanym miotem. Druga dawka co najmniej 2 tygodnie przed spodziewanym miotem. Szczepienie przypominające: Jedno wstrzyknięcie 2-3 tygodnie przed każdym miotem. <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Pierwsza dawka: W wieku 6–8 tygodni. Szczepienie powtórne: Po 14–21 dniach.	<u>Cieźarne maciory:</u> Dawka szczepionki: 3 ml <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Dawka szczepionki: 2 ml.	Zero dni

¹ Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane.

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Hiszpania	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Zawiesina do wstrzykiwań	Szczepcy <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> wytwarzające toksyny Apx I, Apx II i Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Średnie miano przeciwciał w odczynie aglutynacji u królików po zaszczepieniu.	Świnie	Domięśniowo głęboko w mięsień szyi. <u>Cieźarne maciory:</u> Szczepienie podstawowe: Pierwsze wstrzyknięcie 4–5 tygodni przed spodziewanym miotem. Druga dawka co najmniej 2 tygodnie przed spodziewanym miotem. Szczepienie przypominające: Jedno wstrzyknięcie 2-3 tygodnie przed każdym miotem. <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Pierwsza dawka: W wieku 6–8 tygodni. Szczepienie powtórne: Po 14–21 dniach.	<u>Cieźarne maciory:</u> Dawka szczepionki: 3 ml <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Dawka szczepionki: 2 ml.	Zero dni

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Polska	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Słowacja	APPM Respipharm	Zawiesina do wstrzykiwań	Szczepy <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> wytwarzające toksyny Apx I, Apx II i Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Średnie miano przeciwciał w odczynie aglutynacji u królików po zaszczepieniu.	Świnie	Domięśniowo głęboko w mięsień szyi. <u>Cieźarne maciory:</u> Szczepienie podstawowe: Pierwsze wstrzyknięcie 4–5 tygodni przed spodziewanym miotem. Druga dawka co najmniej 2 tygodnie przed spodziewanym miotem. Szczepienie przypominające: Jedno wstrzyknięcie 2-3 tygodnie przed każdym miotem. <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Pierwsza dawka: W wieku 6–8 tygodni. Szczepienie powtórne: Po 14–21 dniach.	<u>Cieźarne maciory:</u> Dawka szczepionki: 3 ml <u>Prosięta odstawione od matki:</u> Dawka szczepionki: 2 ml.	Zero dni

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ODMOWY PRZYZNANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DO ZAWIESZENIA OBOWIĄZUJĄCEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU APPM RESPIPHARM

1. Wprowadzenie

Preparat APPM Respipharm to wieloskładnikowa szczepionka zawierająca całe, inaktywowane formaldehydem, komórki bakterii: trzech szczepów *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotypy 2, 9 i 11) i jednego szczepu *Pasteurella multocida* (serotyp A) oraz żel wodorotlenku glinu jako adjuwant.

Produkt jest wskazany do stosowania u świń (macior i prosiąt odstawionych od matki) w wieku od 6 tygodnia życia, w celu czynnego uodporniania macior i prosiąt przeciwko zapaleniu płuc i opłucnej wywołanemu przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* i zakażeniu wtórnemu wywołanemu przez *Pasteurella multocida*. Początek powstania odporności określa się na 14 dni, a czas trwania odporności na 6 miesięcy.

Szczepionka podawana jest w dwóch wstrzyknięciach domięśniowych w odstępie 2–3 tygodni. W celu uodpornienia macior pierwszą dawkę (3 ml) należy podać na 4–5 tygodni przed spodziewaną datą miotu, a drugą dawkę szczepionki (3 ml) – co najmniej 2 tygodnie przed spodziewaną datą miotu. W celu uodpornienia prosiąt pierwszą dawkę (2 ml) należy podać w wieku 6–8 tygodni, a następną (2 ml) po 14–21 dniach.

W referencyjnym państwie członkowskim (Słowacja) produkt jest dopuszczony do obrotu od 7 lat. Obecna procedura arbitrażu dotyczy wniosku o wzajemne uznanie produktu w Polsce i Hiszpanii. Po fazie oceny procedury zainteresowane państwo członkowskie, Polska, było gotowe przyznać pozwolenie. Obecna procedura arbitrażu jest wynikiem sprzeciwu Hiszpanii, która na podstawie zastrzeżeń dotyczących jakości i skuteczności uznała, że dopuszczenie do obrotu tego weterynaryjnego produktu leczniczego może stanowić potencjalnie poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt, lub środowiska.

Najkrócej ujmując, wniesiono zastrzeżenie, że zawartość serotypów *Actinobacillus pleuropneumoniae* w szczepionce (2, 9 i 11) nie znajduje podstaw w sytuacji epizootycznej w Hiszpanii, gdzie najczęściej występują serotypy 2, 4 i 7. Ponadto Hiszpania uznała, że nie przedstawiono odpowiedniego uzasadnienia włączenia różnych serotypów *A. pleuropneumoniae* i *P. multocida* do tej samej szczepionki. Oprócz tych obaw dotyczących jakości Hiszpania uznała również, że dozwolony poziom pozostałości formaldehydu jest za wysoki. Z powodu zastrzeżeń dotyczących związku pomiędzy odpowiedzią serologiczną przeciwko *P. multocida* i ochroną, zdaniem Hiszpanii z uwagi na brak takiego związku nie można też udowodnić związku pomiędzy testem mocy serii u królików a skutecznością u świń w odniesieniu do tego antygeny. W rezultacie wyrażono obawy, że nie ma pewności co do stałości serii.

Z powodu braku potwierdzenia obecności toksyn Apx w końcowym produkcie i braku odpowiednich badań prowokacji z APP serotyp 11 powstały zastrzeżenia dotyczące skuteczności *A. pleuropneumoniae*. Uznano również, że badania przeprowadzone w terenie nie były odpowiednie i brakowało w nich bezpośredniego potwierdzenia obecności APP lub odpowiedniego monitorowania objawów klinicznych lub innych parametrów skuteczności. Za szczególną słabość badania uznano brak przekonujących danych na poparcie skuteczności *P. multocida*.

2. Ocena zagadnień dotyczących jakości i skuteczności

Zagadnienia dotyczące jakości:

Wnioskodawca przedstawił dane, które potwierdzają, że zawarte w produkcie serotypy APP występują w zainteresowanych państwach członkowskich. Ponadto przedstawiono argumentację na poparcie znaczenia toksyn Apx jako ważnych antygenów w pobudzaniu ochrony, co znajduje także potwierdzenie w wymogach określonych w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej (2008/1360). Zawarte w produkcie toksyny Apx (Apx I, Apx II i Apx III) są odpowiednie, aby zapewnić ochronę przeciwko serotypom bakterii obecnym w państwach członkowskich, w których produkt ma być stosowany. W związku z tym uznano, że zawarte w produkcie serotypy APP są odpowiednie, zatem włączenie składowych APP do szczepionki jest uzasadnione.

Wnioskodawca przedstawił dane z badania terenowego uzupełnione danymi z piśmiennictwa, które wskazują, że *P. multocida* wywołuje częste zakażenia współistniejące z APP u świń z chorobą dróg oddechowych. Ponadto przedstawiono dane z badania terenowego, w którym porównano skutki kliniczne u świń z chorobą układu oddechowego z farm, gdzie jednocześnie występują APP i *P. multocida*, po zaszczepieniu albo preparatem APPM Respipharm, albo produktem konkurencyjnym zawierającym wyłącznie APP. Jednakże z powodu nieprawidłowości w tych danych (patrz niżej) nie można zaakceptować uzasadnienia włączenia PMA do produktu.

Zgodnie z Farmakopeą Europejską (0062) dopuszczalne są poziomy pozostałości formaldehydu ponad 0,5 g/l pod warunkiem wykazania bezpieczeństwa takiego poziomu. Wnioskodawca wykazał, że w badaniach z dawką pojedynczą, wielokrotną i przekroczoną oraz badaniach terenowych i badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania u ciężarnych macior nie wykryto częstszego występowania istotnych reakcji niepożądanych wynikających ze stosowania produktu zawierającego formaldehyd w proponowanym górnym limicie stężenia. Ponieważ formaldehyd znajduje się w wykazie zamieszczonym w załączniku II rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 ustanawiającego maksymalny limit pozostałości, uznano, że nie ma potrzeby ustalania maksymalnego limitu pozostałości w celu ochrony zdrowia publicznego. W rezultacie nie wydaje się, aby istniały dodatkowe kwestie bezpieczeństwa związane z poziomem formaldehydu, który może być skutkiem podawania produktu zawierającego formaldehyd w proponowanych stężeniach. Ostatecznie uzgodniono, że zawartość formaldehydu w produkcie jest dopuszczalna.

Początkowo zgłaszano także obawy co do tego, czy parametry kontrolne stosowane podczas procesu wytwarzania i dla produktu końcowego mogą zapewnić stałość procesu wytwarzania. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu opracował dodatkowe testy podczas procesu wytwarzania w celu kontroli poziomu antygenów po inaktywacji. Testy te (zmodyfikowany odczyn aglutynacji dla APP i ocena gęstości optycznej przy 540 nm dla PMA) zostały zatwierdzone, jednak powstały kolejne obawy dotyczące związku pomiędzy wstępnymi poziomami antygenów przed inaktywacją (CFU/ml dla wszystkich składowych), specyfikacji po inaktywacji (MAT dla APP i OD540 nm dla PM) i badania mocy serologicznej. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przeprowadził dalsze analizy i walidację na poparcie specyfikacji testów kontrolnych podczas procesu wytwarzania i do oceny produktu końcowego; można je uznać za odpowiednie pod warunkiem odpowiedniego wyjaśnienia pewnych zagadnień.

Dwie kwestie wymagają szczególnego omówienia: po pierwsze – nie przeprowadzono prowokacji za pomocą APP serotyp 11 i – po drugie – ponieważ skuteczność składowej *P. multocida* jest poparta głównie badaniami terenowymi, brak jest informacji dotyczących dokładnych specyfikacji zastosowanych serii.

Jeśli chodzi o brak prowokacji za pomocą APP serotyp 11, zdaniem wnioskodawcy w szczepionce występują trzy grupy Apx. Znaczenie grupy toksynogennej znajduje poparcie w odpowiedniej monografii (2008/1360), która stanowi (punkt 2.2.2 Immunogenność), że „Do danego testu prowokacji wybrany jest szczep, który zapewnia prowokację każdą toksyną Ap wytwarzaną przez serotypy wymienione na etykiecie (...)”. Biorąc pod uwagę fakt, że serotypy 9 i 11 należą do tej samej grupy toksynogennej (grupa 1 wytwarzająca Apx I i Apx II), a serotyp 2 należy do grupy toksynogennej 2 wytwarzającej Apx II i Apx III, ten wymóg Farmakopei Europejskiej został uznany za spełniony poprzez badania prowokacji z zastosowaniem serotypów 2 i 9. Na poparcie takiej interpretacji wnioskodawca przedstawił wyrażające poparcie opinie EDQM i przewodniczącego grupy 15V.

Co się tyczy skuteczności *P. multocida*, wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny został poproszony o przedstawienie dalszych informacji dotyczących serii szczepionki wykorzystanych podczas badań terenowych i dalszych wyjaśnień dotyczących szczegółów badań, na podstawie których można by uzasadnić zakładaną skuteczność składowej *P. multocida*. Przedstawione dane nie zostały uznane za odpowiednie, aby poprzeć skuteczność składowej *P. multocida* (omówienie poniżej) i dlatego nie można było zaakceptować związku pomiędzy parametrami wytwarzania i skutecznością w odniesieniu do PMA.

Kwestie związane ze skutecznością:

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich testów prowokacji za pomocą APP serotyp 11, Hiszpania poprosiła o potwierdzenie skuteczności składowej APP 11. Zauważono, że w szczepionce reprezentowane są wszystkie trzy grupy toksynogenne Apx. Znaczenie grupy toksynogennej znajduje poparcie w odpowiedniej monografii (2008/1360), która stanowi (punkt 2.2.2 Immunogenność), że „Do danego testu prowokacji wybrany jest szczep, który zapewnia prowokację każdą toksyną Ap wytwarzaną przez serotypy wymienione na etykiecie (...)”. Biorąc pod uwagę fakt, że serotypy 9 i 11 należą do tej samej grupy toksynogennej (grupa 1 wytwarzająca Apx I i Apx II), a serotyp 2 należy do grupy toksynogennej 2 wytwarzającej Apx II i Apx III, ten wymóg Farmakopei Europejskiej został uznany za spełniony poprzez badania prowokacji z zastosowaniem serotypów 2 i 9. Na poparcie tego stanowiska wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił opinie EDQM i przewodniczącego grupy 15V.

Uważa się, że główne wymogi do wykazania skuteczności są określone w Farmakopei Europejskiej. Na podstawie interpretacji odpowiedniej monografii popartej przez EDQM uznano, że wnioskodawca spełnił te wymagania poprzez zastosowanie odpowiednich szczepów do prowokacji. Przedstawiono też dodatkowe dane na poparcie bliskiego związku antygenowego pomiędzy serotypami APP 9 i 11. Zatem z uwagi na to, że szczepionka APPM Respipharm spełnia wymogi skuteczności określone w Farmakopei Europejskiej, i biorąc pod uwagę dodatkowe dane potwierdzające bliski związek antygenowy pomiędzy serotypami APP 9 i 11, uznano, że żądanie dalszych badań prowokacji nie jest uzasadnione. Ponadto uznano, że z uwagi na dobrostan zwierząt nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowych testów prowokacji za pomocą APP serotyp 11 i takie wymagania nie powinny być stawiane.

Co się tyczy uzasadnienia *P. multocida* jako składowej szczepionki, wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z obserwacyjnego badania terenowego uzupełnione danymi z piśmiennictwa, które wskazują, że *P. multocida* wywołuje częste zakażenia współistniejące z APP u świń z chorobą układu oddechowego. Ponadto zebrano dane z badań terenowych, w których porównano skutki kliniczne u świń z chorobą układu oddechowego z farm, gdzie jednocześnie występują APP i *P. multocida*, po zaszczepieniu preparatem APPM Respipharm albo szczepionką konkurencyjną zawierającą wyłącznie APP. Zebrano dane z okresu wielu lat (co najmniej 2004-2008), które dotyczyły ogólnej liczby 163 061 świń, z których 93 460 zostało zaszczepionych szczepionką APPM Respipharm, 37 541 zaszczepiono szczepionką przeciwko APP bez *P. multocida*, a 32 060 świń nie było szczepionych. W analizach oceniono częstość zgonów i występowania stwierdzonych w czasie uboju zmian w płucach wywołanych przez APP albo *P. multocida* u świń zaszczepionych szczepionką APPM Respipharm. W trakcie procedury arbitrażu Komitet przyjął uzasadnienie włączenia składowej *P. multocida* do szczepionki.

Wymogi określone w wytycznych dotyczących złożonych szczepionek weterynaryjnych² stanowią: „*Odstąpienie od testów prowokacji jest dopuszczalne wyłącznie w rzadkich przypadkach i musi być w pełni uzasadnione*”; dodatkowo w załączniku I do dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami (część 4, badania skuteczności, próby terenowe) ustalono: „*W przypadkach, gdy próby laboratoryjne nie uzasadniają skuteczności, można zaakceptować, jako jedyne, rezultaty prób terenowych*”. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny uzasadnił brak odpowiednich badań prowokacji z zastosowaniem *P. multocida* trudnościami w przeprowadzaniu znaczących badań prowokacji. Ponadto przedstawiono dane z opublikowanej literatury na poparcie stanowiska, że *P. multocida* ma wpływ na pogorszenie choroby wywołanej przez APP. Zasadniczo takie uzasadnienie przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny braku odpowiednich badań prowokacji zostało zaakceptowane. Jednak Komitet miał znaczne zastrzeżenia dotyczące jakości i wiarygodności badań terenowych przedstawionych na poparcie skuteczności *P. multocida*.

Biorąc pod uwagę, że wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny zaproponował poparcie skuteczności składowej *P. multocida* na podstawie danych z badania terenowego, poproszono wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny o wyjaśnienie, czy zwierzęta zaszczepione szczepionką APPM Respipharm oraz szczepionką konkurencyjną, a także zwierzęta niezaszczepione z grupy kontrolnej były hodowane razem w każdym miejscu badania, co mogłoby umożliwić wiarygodne porównanie skuteczności odpowiednich szczepionek. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi badań terenowych z użyciem szczepionek weterynaryjnych³: „*Warunki hodowlane dwóch grup zwierząt powinny być jak najbardziej równoważne (tj. to samo gospodarstwo/miejsce chowu (np. obora)/ta sama partia zwierząt) lub co najmniej jak najbardziej zbliżone (np. to samo gospodarstwo/różne miejsce chowu (np. obora)/ta sama partia zwierząt)*”. Potwierdzono, że zgodnie z protokołem badania grupy świń zaszczepionych różnymi szczepionkami były hodowane w różnych chlewach w tym samym gospodarstwie, co jest dopuszczalne.

Powstały obawy dotyczące sposobu oceny wyników, w szczególności tego, na jakiej podstawie zgony i obecność zmian w płucach zostały ostatecznie przypisane *A. pleuropneumoniae* lub *P. multocida*. Uznano to za istotne, ponieważ zmiany patologiczne wywołane przez *P. multocida* nie są charakterystyczne dla zakażenia tym drobnoustrojem. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny zapewnił, że rozpoznanie zostało przeprowadzone przez doświadczonych praktyków weterynaryjnych na podstawie wywiadu klinicznego i odkryć pośmiertnych w przypadkach zgonów. Zdaniem wnioskodawcy zmiany patologiczne obserwowane w płucach różnią się w zależności od czynnika je wywołującego: *Actinobacillus pleuropneumoniae* lub *Pasteurella multocida*. Rozróżnienie jest oparte na stwierdzeniu charakterystycznych zmian przez doświadczony personel weterynaryjny w rzeźniach. Mimo że te zmiany nie są charakterystyczne dla domniemanego patogenu, dostarczają one podstaw do zróżnicowania z punktu widzenia specyfiki zmian w układzie oddechowym o różnej patologii, które, w wątpliwych przypadkach, potwierdzane są przez hodowlę bakterii. Częstość, z jaką izoluje się każdy z organizmów u niezaszczepionych świń, daje pewną wskazówkę odnośnie do występowania drobnoustroju w danym miejscu i wraz z doświadczeniami patologii może stanowić pewne wsparcie w procesie klasyfikacji.

² Wytyczne CVMP: Wymogi dotyczące złożonych szczepionek weterynaryjnych - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ Wytyczne CVMP: Badania terenowe z użyciem szczepionek weterynaryjnych - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Należało również wyjaśnić wpływ serii szczepionki APPM Respipharm zastosowanych w badaniach terenowych. W szczególności wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny miał wyjaśnić, w jakim stopniu można uznać, że spełniały one kryterium minimalnej mocy w odniesieniu do *P. multocida*. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił informacje dotyczące zawartości antygeny w seriach szczepionki zastosowanych w badaniach terenowych. Niektóre dane z badań terenowych przedłożonych przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny potwierdziły, że poziomy antygeny w tych badaniach były równe minimalnym proponowanym poziomom antygenów dla produktu lub były od nich niższe. Jednak w tych konkretnych badaniach uzyskano odpowiedź serologiczną, lecz nie można było wykazać korelacji między skutecznością (objawy kliniczne) a mocą. Odnosnie do obserwacyjnego badania terenowego wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedłożył dodatkowe dane dotyczące zastosowanych serii, które omyłkowo pominięto. Zgodnie z przedstawionymi danymi zastosowano jedynie serie o mocy wyraźnie wyższej niż minimalna.

Biorąc pod uwagę, że wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny zamierzał wykazać skuteczność składowej PMA poprzez porównanie skuteczności szczepionki APPM Respipharm z produktami konkurencyjnymi, należało przedstawić skład drugiej szczepionki (zawierającej wyłącznie *A. pleuropneumoniae*). W szczególności wymagano potwierdzenia, że ta szczepionka obejmuje cały zakres toksyn Apx. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił skład innych produktów porównywanych i potwierdził, że były one podawane zgodnie z zalecanym schematem. Wykazano, że wszystkie produkty porównywane zawierają taki sam zakres antygenów Apx jak obecny produkt, co stanowi podstawę do porównania.

Nie podano szczegółowych danych dotyczących zastosowanych metod statystycznych ani nie przedstawiono pełnych raportów badań terenowych. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny złożył wymagane wyjaśnienia, w których potwierdził analizy statystyczne, które zastosowano. Przedstawiono również raporty z badań terenowych. Jednak mimo że przedłożono bardziej szczegółowe informacje niż te, które były wcześniej dostępne, nie były one wystarczające, aby potwierdzić ważność badań przedstawionych na poparcie skuteczności *P. multocida*. Komitet stwierdził, że nieprzestrzeganie wymogów GCP zasadniczo podważyło znaczenie przedmiotowego badania obserwacyjnego. Oprócz zastrzeżeń Komitetu dotyczących braków w badaniach zauważono także, że wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych na poparcie zakładanego początku i czasu trwania ochrony przeciwko *P. multocida*.

Głównym powodem odmowy był brak dowodów na poparcie skuteczności składowej *P. multocida*. Dane z badania terenowego były niekompletne i nie wykazano wyraźnie, że obecność PMA w szczepionce przynosi jakąkolwiek szczególną korzyść. Częściowo tłumaczy to pogląd, że ponieważ *P. multocida* jest zakażeniem wtórnym, to jakiegokolwiek obserwowane korzyści mogą być równie dobrze przypisane ograniczeniu występowania choroby wywołanej przez czynnik pierwotny (*A. pleuropneumoniae*) wskutek szczepienia przeciwko APP. W świetle tych faktów Komitet uznał, że nie wykazano dostatecznie skuteczności składowej *P. multocida* serotyp A, a zatem w związku z brakiem jakiegokolwiek udowodnionych korzyści, analiza stosunku korzyści do ryzyka zawsze musi być negatywna.

PODSTAWY DO ODMOWY PRZYZNANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DO ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- CVMP stwierdził znaczne braki w danych przedstawionych przez wnioskodawcę na poparcie skuteczności składowej *Pasteurella multocida* serotyp A.
- CVMP stwierdził, że z powodu tych braków uznano, że nie przedstawiono żadnych danych na poparcie skuteczności *P. multocida* serotyp A.
- w rezultacie CVMP stwierdził, że z uwagi na brak jakichkolwiek udowodnionych korzyści tej składowej, analiza stosunku korzyści do ryzyka w przypadku składowej *P. multocida* serotyp A musi być negatywna, a zatem istnieje niedopuszczalne, możliwe zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt lub dla środowiska.

CVMP zalecił odmowę przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenie obowiązującego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Warunki zniesienia zawieszenia wyszczególniono w aneksie III.

ANEKS III

WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim leży zapewnienie, że podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełni następujących warunków:

Należy wykazać skuteczność składowej *P. multocida* przez przedstawienie właściwych badań z grupą kontrolną, jasno wykazujących, że obecność PMA w szczepionce przynosi szczególne korzyści. Test mocy dla *P. multocida* powinien umożliwiać odróżnienie serii o dużej mocy od serii o mocy podprogowej.