

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Belgia	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Bułgaria	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bułgaria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Chorwacja	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Cypr	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Czechy	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Słowacja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Estonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Finlandia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Niemcy	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Niemcy	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Grecja	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grecja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Węgry	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Węgry	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Islandia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Irlandia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Włochy	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Włochy	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Łotwa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Litwa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Holandia	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Holandia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Polska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Portugalia	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ªA, Miraflares, 1495 – 131 Algès Portugalia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Rumunia	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumunia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Słowacja	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Słowacja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Słowenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe
Szwecja	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Szwecja	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Wielka Brytania	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Wielka Brytania	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 1 (szczep NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 (szczepy PO, U3, B4, SZ II) wytwarzające toksoid ApxI min. 28.9 jednostek ELISA/ml* toksoid ApxII min. 16.7 jednostek ELISA/ml toksoid ApxIII min. 6.8 jednostek ELISA/ml * Jednostka ELISA/ml obliczona jako serologiczne miano immunizowanych królików	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnia	Podanie domięśniowe

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Coglapix zawiesina do wstrzykiwań dla świń

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Coglapix zawiesina do wstrzykiwań dla świń (*patrz aneks I*)

1. Wstęp

Produkt Coglapix zawiesina do wstrzykiwań dla świń (zwany dalej „Coglapix”) to inaktywowana szczepionka bakteryjna chroniąca przed aktynobacylózą świń. Szczepionka zawiera pięć inaktywowanych formaldehydem szczepów bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Szczepy te należą do grupy serotypów 1 lub 2. Szczepionka jest dostarczana w pojemnikach wielodawkowych w postaci zawiesiny do wstrzykiwań zawierającej wodorotlenek glinu jako adjuwant. Jest ona przeznaczona do aktywnej immunizacji świń przeciwko pleuropneumonii wywoływanej przez bakterie *A. pleuropneumoniae* o serotypie 1 i 2 w celu złagodzenia oznak klinicznych oraz zmniejszenia zmian chorobowych w płucach. Zgodnie z kalendarzem szczepień zwierzętom po ukończeniu 7. tygodnia życia należy podać 2 dawki w odstępie 3 tygodni. Początek odporności ma miejsce 21 dni po podaniu drugiej dawki. Czas trwania odporności to 16 tygodni po podaniu drugiej dawki.

Podmiot odpowiedzialny, firma Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., przedłożył wniosek o wzajemne uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego przez Węgry, zgodnie z art. 32 dyrektywy 2001/82/WE. Podczas procedury wzajemnego uznania (MRP) Węgry wystąpiły w roli referencyjnego państwa członkowskiego, natomiast Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Estonia, Finlandia, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja i Wielka Brytania w roli zainteresowanych państw członkowskich.

W trakcie procedury wzajemnego uznania podmiot odpowiedzialny ograniczył początkowe wskazanie obejmujące cztery parametry kliniczne (oznaki kliniczne, spadek masy ciała, zmiany w płucach oraz zakażenie związane z chorobą) do jedynie dwóch, tj. złagodzenia oznak klinicznych oraz zmniejszenia zmian w płucach (z których oba włączono do monografii Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) 04/2013:1360, pod nazwą Szczepionki przeciw pleuropneumonii (inaktywowane)).

Podczas procedury wzajemnego uznania Włochy, jako zainteresowane państwo członkowskie, uznały, że produkt Coglapix może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt. W szczególności Włochy uznały, że (i) nie wykazano w wystarczający sposób powiązania pomiędzy zmniejszeniem zmian w płucach a złagodzeniem oznak klinicznych; (ii) nie wykazano korzyści ze stosowania szczepionki w warunkach praktycznego stosowania (tj. zmniejszenia zmian w płucach oraz złagodzenia oznak klinicznych prowadzących do zmniejszenia utraty masy ciała szczepionych zwierząt) oraz (iii) wyniki badań dotyczących czasu trwania odporności są niespójne. Kwestie te pozostały nierozwiązane i w związku z tym zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE skierowano procedurę arbitrażową do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty weterynaryjne (CMD(v)). W związku z faktem, że problemy zgłoszone przez Włochy pozostają nierozwiązane, zainteresowane państwa członkowskie nie osiągnęły porozumienia w kwestii skuteczności produktu Coglapix i w rezultacie w dniu 24 października 2014 r. sprawę skierowano do CVMP zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE.

Zwrócono się do CVMP o ocenę dostępnych danych uzasadniających skuteczność produktu Coglapix oraz o wydanie opinii, czy ten weterynaryjny produkt leczniczy może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt.

2. Ocena przedłożonych danych

Dane dotyczące skuteczności

Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane pochodzące z 12 badań laboratoryjnych oraz 3 badań populacyjnych w celu poparcia wniosku dotyczącego skuteczności. W celu wykazania immunogenności szczepionki przeprowadzono sześć badań laboratoryjnych skuteczności, zgodnych z dopuszczalnym standardem i schematem badania, mających na celu ustalenie początku oraz czasu trwania odporności, a także spełnienie kryteriów określonych w monografii Farmakopei Europejskiej 04/2013:1360. Podmiot odpowiedzialny przeprowadził 2 badania mające na celu ustalenie początku odporności oraz 4 badania mające na celu określenie czasu trwania odporności, w których zastosowano prowokację z użyciem szczepów bakterii *A. pleuropneumoniae* obu serotypów (1 i 2) zawartych w szczepionce. W badaniach tych u zwierząt szczepionych stwierdzono mniejszą częstość występowania typowych oznak klinicznych (duszności, kaszlu i wymiotów) oraz zmian w płucach charakterystycznych dla pleuropneumonii świń związanej z zakażeniem wywołanym przez omawiane drobnoustroje w porównaniu z grupą kontrolną.

Przedłożono również wyniki sześciu dodatkowych badań laboratoryjnych, jednak badania te prowadzono w celu uzyskania dopuszczenia produktu Coglapix do obrotu w kraju spoza UE, a niektóre z elementów tych badań nie spełniały kryteriów określonych w monografii Farmakopei Europejskiej 1360. Główna różnica polegała na tym, że zawartość antygenów w partii szczepionki wykorzystanej w tych badaniach była większa niż minimalna ilość proponowana do dopuszczenia do obrotu na terenie UE.

Jeśli chodzi o trzy badania populacyjne, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do wyników dotyczących śmiertelności oraz zmian w płucach pomiędzy grupą szczepioną a grupą kontrolną, jednak poziom prowokacji z użyciem bakterii *A. pleuropneumoniae* w jednym istotnym badaniu populacyjnym był niski.

Ograniczenie wskazania do dwóch parametrów klinicznych wymagało dodatkowo wykazania istotności różnicy pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną w odniesieniu do tych dwóch pozostałych punktów końcowych skuteczności. Pomimo uwzględnienia uzasadnienia przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny dotyczącego złożoności tematu oraz napotkanych trudności technicznych, pojawiły się wątpliwości co do tego, czy parametr istotny w jednym ważnym badaniu w wystarczający sposób niweluje brak istotności tych samych parametrów w badaniu „nieistotnym”. Przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących sprzedaży produktu w ciągu ostatnich 15 lat nie uznano za wystarczające do uzasadnienia wniosków dotyczących skuteczności. Ponadto w podobny sposób uznano, że informacje zebrane w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) są jedynie uzupełniające i nie uzasadniają omawianych wniosków. W związku z tym zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o wykazanie, że istotność w odniesieniu do objawów klinicznych, którą wykazano w niektórych badaniach laboratoryjnych skuteczności, w wystarczający sposób przewyższa brak istotności tego samego parametru w „nieistotnych” badaniach laboratoryjnych skuteczności.

W celu uzasadnienia wniosków dotyczących skuteczności podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki wszystkich badań laboratoryjnych. Aby wykazać istotne różnice pomiędzy zwierzętami szczepionymi a grupą kontrolną w odniesieniu do złagodzenia oznak klinicznych oraz zmniejszenia zmian w płucach, przedstawiono również przegląd wyników analiz statystycznych. Odniesiono się także do głównych kwestii dotyczących złożonego charakteru zakażeń wywoływanych przez bakterie *A. pleuropneumoniae* oraz zgodności z wymogami Farmakopei Europejskiej. Szczególną uwagę zwrócono na zastosowanie połączonej analizy, w której jako wielkość próby wykorzystano ograniczoną liczbę zwierząt, oraz na zastosowanie globalnej punktacji klinicznej jako miary pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności. CVMP zgodził się z tym, że choć częstość występowania typowych oznak klinicznych i zmian w płucach nie była istotnie mniejsza w przypadku zwierząt szczepionych w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich laboratoryjnych badaniach skuteczności, ogólne wyniki badań skuteczności

szczepionki wykazują zmniejszenie zmian w płucach oraz złagodzenie oznak klinicznych. W związku z tym należy wprowadzać zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta w celu wyraźnego odzwierciedlenia tego wniosku.

Korelacja pomiędzy zmniejszeniem zmian w płucach a złagodzeniem oznak klinicznych

Choć dodatnia korelacja pomiędzy zmniejszeniem zmian w płucach a złagodzeniem oznak klinicznych w wyniku szczepienia jest możliwa do przewidzenia, oszacowanie stopnia takiej korelacji nie było możliwe. Zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o potwierdzenie na piśmie, że w analizie statystycznej wykorzystano wyniki istotnych badań oraz zapewnienie, że zastosowano odpowiednią metodę analizy danych, jak również o przedłożenie, o ile jest to możliwe, wyników metaanalizy wszystkich wyników otrzymanych z różnych przeprowadzonych badań.

Podmiot odpowiedzialny potwierdził, że analizy statystyczne mające na celu ustalenie korelacji pomiędzy zmniejszeniem zmian w płucach a złagodzeniem oznak klinicznych prowadzono z wykorzystaniem wyników pochodzących ze wszystkich istotnych badań (tj. 12 badań prowokacji, po 6 badań dla każdego z serotypów). Podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że w analizie danych zastosowano metody statystyki inferencyjnej oraz odniósł się do kwestii istotności zastosowanej metody. Ponadto potwierdził, że zastosowano standaryzację zmiennych. Przedstawiono szczegóły dotyczące statystyk dla każdego z serotypów w celu potwierdzenia stopnia dodatniej korelacji pomiędzy dwoma omawianymi punktami końcowymi. Ze względu na wysoką istotność współczynnika korelacji w każdym z przypadków podmiot odpowiedzialny uznał, że jest mało prawdopodobne, aby zaobserwowany związek pomiędzy wynikami dotyczącymi oznak klinicznych i zmian w płucach był jedynie przypadkowy. W szczególności P-wartość wynosi poniżej 0,0001, co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia korelacji fałszywie dodatniej wynosi poniżej 0,01%. Podmiot odpowiedzialny potwierdził fakt, iż przedstawiono wyniki metaanalizy wszystkich wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach.

Ocena wyników badań skuteczności ujawniła dodatkową kwestię wzbudzającą obawy, dotyczącą spójności partii szczepionek stosowanych w trakcie tych badań. Zasugerowano, że zmienność wyników obserwowana w trakcie badań skuteczności była związana z jakością partii szczepionek stosowanych podczas badań, a dokładniej z obniżoną mocą partii zawierających niewystarczającą ilość antygeny. Ponadto zakwestionowano skład gotowego produktu, zarówno pod względem zawartości antygeny, jak i składników dodatkowych.

Podmiot odpowiedzialny potwierdził fakt, iż partie wyprodukowano, przestrzegając zasad spójnego procesu produkcyjnego zgodnego ze standardami dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP) obowiązującej w UE, oraz że ich jakość jest odpowiednia do wykorzystania w badaniach skuteczności. W celu uzupełnienia odpowiedzi przedstawiono protokoły zwolnienia serii dla dwóch omawianych partii, które wykazały zgodność składu produktu pod względem liczby komórek drobnoustrojów. Partie te badano zgodnie z podanymi wymogami, gdy produkt został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na Węgrzech. Jednak podmiot odpowiedzialny potwierdził, że przeprowadzono ponowne badania zgodnie ze specyfikacją gotowego produktu ustaloną w czasie procedury wzajemnego uznania oraz że partie szczepionki były zgodne z tą specyfikacją. Podmiot odpowiedzialny potwierdził fakt, iż przyszłe partie komercyjne przeznaczone na rynek UE będą produkowane w oparciu o stały, docelowy skład szczepionki i będą podlegały kontroli zgodnie ze specyfikacją gotowego produktu ustaloną w czasie procedury wzajemnego uznania. Podmiot odpowiedzialny przedstawił także wyjaśnienia w odniesieniu do niespójnych danych wynikających z analizy porównawczej protokołów partii obu szczepionek.

Podsumowując, CVMP uznał, że podmiot odpowiedzialny przedstawił wystarczające dowody na to, że produkt Coglapix jest produkowany i badany zgodnie z dopuszczalnym standardem jakości dotyczącym mocy partii, a w rezultacie, że pojawienie się oznak klinicznych koreluje z obecnością zmian w płucach.

Skuteczność szczepionki w warunkach praktycznego stosowania

Dostępne wyniki badań laboratoryjnych skuteczności dostarczają niewiele, jeśli w ogóle, danych dotyczących pomiaru wpływu szczepień na przyrost masy ciała. W 3 spośród 5 badań prowadzonych dla serotypów 1 i 2 uzyskane wyniki były nieistotne. Badania populacyjne nie potwierdziły wyników uzyskanych w warunkach laboratoryjnych i pojawiły się obawy dotyczące korzyści związanych z praktycznym stosowaniem szczepionki.

W związku z tym podmiot odpowiedzialny został wezwany do dodatkowego uzasadnienia wniosku, że skuteczność szczepionki w warunkach praktycznego stosowania została wykazana w wystarczającym stopniu. W szczególności podmiot odpowiedzialny został wezwany do dostarczenia dowodów na to, że zmniejszenie zmian w płucach oraz złagodzenie oznak klinicznych powodowałoby zmniejszenie utraty masy ciała zwierząt szczepionych w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o wyrażenie opinii na temat tego, czy istotność (w odniesieniu do obu serotypów) wyników (dotyczących wpływu na przyrost masy ciała) uzyskanych w dwóch badaniach laboratoryjnych jest wystarczająca do zniwelowania braku istotności wyników uzyskanych w trzech „nieistotnych” badaniach laboratoryjnych.

Podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że korzystny wpływ na oznaki kliniczne i zmiany w płucach prowadziłby do co najmniej częściowej ochrony przed stratami przyrostu masy ciała spowodowanymi zakażeniami wywołanymi przez bakterie *A. pleuropneumoniae*. Jednak podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że skuteczność w warunkach badania populacyjnego wykazano jedynie częściowo oraz że fakt braku istotnych danych można uwzględnić w charakterystyce produktu leczniczego.

W celu uwzględnienia braku danych pochodzących z badań populacyjnych w punkcie 5. charakterystyki produktu leczniczego zatytułowanym „Właściwości immunologiczne” zawarto stosowne zdanie. „Skuteczność szczepionki wykazano w warunkach laboratoryjnych, ale nie w warunkach badania populacyjnego”. Biorąc pod uwagę zamierzone stosowanie szczepionki oraz istniejące dane uzyskane w badaniach laboratoryjnych, uznaje się wskazanie do stosowania za dopuszczalne.

Czas trwania odporności

Na podstawie oceny ogólnej skuteczności szczepionki Coglapix czas trwania odporności w stosunku do obu serotypów (1 i 2) ustalono na maksymalnie 16 tygodni po szczepieniu, zgodnie z wynikami istotnych badań prowokacyjnych przeprowadzonych po upływie 16 i 24 tygodni.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Produkt Coglapix jest przeznaczony do aktywnej immunizacji świń przeciwko pleuropneumonii wywoływanej przez bakterie *A. pleuropneumoniae* o serotypie 1 i 2. Szczepienie świń łagodzi oznaki kliniczne i zmniejsza zmiany chorobowe w płucach, ograniczając tym samym zapotrzebowanie na stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych oraz zwiększając zakres dostępnych możliwości leczenia profilaktycznego skierowanego przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez bakterie *A. pleuropneumoniae* o serotypach 1 i 2. Oczekuje się, że wskaźniki wzrostu będą większe u zdrowszych szczepionych świń, choć nie zostało to wykazane w warunkach badania populacyjnego.

Ocena ryzyka

W ramach niniejszej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości ani bezpieczeństwa, ponieważ referencyjne państwo członkowskie nie zgłosiło obaw w tym zakresie.

Procedurę arbitrażową wszczęto w związku z obawami dotyczącymi ogólnej skuteczności szczepionki. Choć badania laboratoryjne skuteczności wykazały złagodzenie oznak klinicznych oraz zmniejszenie

zmian w płucach po podaniu świnom szczepionki Coglapix, to jednak w dalszym ciągu pozostają pewne wątpliwości dotyczące istotności statystycznej wyników. W związku z tym należy wprowadzić zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla użytkownika w celu uwzględnienia tych informacji (patrz aneks III).

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Oceniono kwestie związane z ogólną skutecznością szczepionki i stwierdzono, że produkt Coglapix powinien wykazywać skuteczność w immunizacji świń oraz w roli środka pomocniczego w kontrolowaniu pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *A. pleuropneumoniae* o serotypach 1 i 2 poprzez łagodzenie oznak klinicznych oraz zmniejszenie zmian chorobowych w płucach.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Na podstawie danych przedstawionych w związku z obawami zgłoszonymi podczas tej procedurze arbitrażowej stosunek korzyści do ryzyka uznano za korzystny. CVMP stwierdził, że obawy zgłoszone przez Włochy nie powinny uniemożliwić przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Coglapix i zalecił wprowadzenie zmian w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla użytkownika (patrz aneks III).

Podstawy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Coglapix zawiesina do wstrzykiwań dla świń

Po uwzględnieniu wszystkich przedstawionych danych CVMP uznał, że:

- Procedurę arbitrażową wszczęto w związku z obawami dotyczącymi ogólnej skuteczności szczepionki. Produkt Coglapix jest przeznaczony do aktywnej immunizacji świń przeciwko pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *A. pleuropneumoniae* o serotypie 1 i 2. Badania laboratoryjne wykazały łagodzenie oznak klinicznych i zmniejszenie zmian chorobowych w płucach.

W związku z tym CVMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych wskazanych w aneksie I z uwzględnieniem zmian w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla użytkownika w referencyjnym państwie członkowskim. Zmienione punkty charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla użytkownika dla referencyjnego państwa członkowskiego przedstawiono w aneksie III.

Aneks III

**Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki
produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki
informacyjnej**

Obowiązująca Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas prac Grupy Koordynacyjnej z następującymi zmianami:

Dodać następujący tekst w odpowiednich punktach druków informacyjnych:

Charakterystyka produktu leczniczego

4.2 Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem gatunków docelowych

Do czynnego uodparniania świń jako pomoc w kontroli zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 i 2, poprzez redukcję objawów klinicznych oraz zmian w płucach związanych z chorobą.

Rozwinięcie się odporności: 21 dni po drugim szczepieniu.

Czas trwania odporności: 16 tygodni po drugim szczepieniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI IMMUNOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki *Actinobacillus* / *Haemophilus*

Kod ATCvet: QI09AB07

Szczepionka zawiera inaktywowaną bakterię *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Całkowita ilość inaktywowanych drobnoustrojów w dawce wynosi 20×10^9 .

Szczep NT3 należy do serotypu 1, wytwarzającego Apx I, podczas gdy szczepy SzII, PO, U3 i B4 należą do serotypu 2, wytwarzającego Apx III. Wszystkie szczepy wytwarzają także Apx II.

Zaszczepione świny rozwijają czynną odporność przeciwko chorobie wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypu 1 lub 2. Badania skuteczności prowadzono w warunkach laboratoryjnych, ale nie w warunkach terenowych.

.....

Ulotka informacyjna:

4. WSKAZANIA

Do czynnego uodparniania świń jako pomoc w kontroli zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotyp 1 i 2, poprzez redukcję objawów klinicznych oraz zmian w płucach związanych z chorobą.

Rozwinięcie się odporności: 21 dni po drugim szczepieniu.

Czas trwania odporności: 16 tygodni po drugim szczepieniu.

15. INNE INFORMACJE

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki *Actinobacillus* / *Haemophilus*

Kod ATCvet: QI09AB07

Szczepionka zawiera inaktywowaną bakterię *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Całkowita ilość inaktywowanych drobnoustrojów w dawce wynosi 20×10^9 .

Szczep NT3 należy do serotypu 1, wytwarzającego Apx I, podczas gdy szczepy SzII, PO, U3 i B4 należą do serotypu 2, wytwarzającego Apx III. Wszystkie szczepy wytwarzają także Apx II.

Zaszczepione świnie rozwijają czynną odporność przeciwko chorobie wywoływanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypu 1 lub 2. Badania skuteczności prowadzono w warunkach laboratoryjnych, ale nie w warunkach terenowych.

.....