

ANEXO I

**DENOMINAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO
VETERINÁRIO, ESPÉCIES ANIMAIS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, INTERVALO
DE SEGURANÇA E REQUERENTE/TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro	Requerente ou Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies animais	Frequência e via de administração	Dosagem recomendada	Intervalo de segurança
República Eslovaca ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM Respipharm	Suspensão injectável	Estirpes de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produtoras das toxinas Apx I, ApxII e ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Título médio de anticorpos de aglutinação após vacinação em coelhos	Suínos	Intramuscular profunda no músculo do pescoço <u>Fêmeas grávidas:</u> Vacinação primária: Primeira injeção administrada 4-5 semanas antes da data prevista de parição Segunda injeção pelo menos 2 semanas antes da data prevista de parição Reforço: Uma injeção 2-3 semanas antes de cada parição <u>Leitões desmamados:</u> Primeira injeção: Com 6-8 semanas de idade Nova vacinação: Após 14-21 dias.	<u>Fêmeas grávidas:</u> Dose da vacina: 3 ml <u>Leitões desmamados:</u> Dose da vacina: 2 ml	Zero dias

¹ Autorização de Introdução no Mercado concedida

Estado-Membro	Requerente ou Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies animais	Frequência e via de administração	Dosagem recomendada	Intervalo de segurança
Espanha	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM Respipharm	Suspensão injectável	Estirpes de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produtoras das toxinas Apx I, ApxII e ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Título médio de anticorpos de aglutinação após vacinação em coelhos	Suínos	Intramuscular profunda no músculo do pescoço <u>Fêmeas grávidas:</u> Vacinação primária: Primeira injeção administrada 4-5 semanas antes da data prevista de parição Segunda injeção pelo menos 2 semanas antes da data prevista de parição Reforço: Uma injeção 2-3 semanas antes de cada parição <u>Leitões desmamados:</u> Primeira injeção: Com 6-8 semanas de idade Nova vacinação: Após 14-21 dias.	<u>Fêmeas grávidas:</u> Dose da vacina: 3 ml <u>Leitões desmamados:</u> Dose da vacina: 2 ml	Zero dias

Estado-Membro	Requerente ou Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies animais	Frequência e via de administração	Dosagem recomendada	Intervalo de segurança
Polónia	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra República Eslovaca	APPM Respipharm	Suspensão injectável	Estirpes de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> produtoras das toxinas Apx I, ApxII e ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotipo A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Título médio de anticorpos de aglutinação após vacinação em coelhos	Suínos	Intramuscular profunda no músculo do pescoço <u>Fêmeas grávidas:</u> Vacinação primária: Primeira injeção administrada 4-5 semanas antes da data prevista de parição Segunda injeção pelo menos 2 semanas antes da data prevista de parição Reforço: Uma injeção 2-3 semanas antes de cada parição <u>Leitões desmamados:</u> Primeira injeção: Com 6-8 semanas de idade Nova vacinação: Após 14-21 dias.	<u>Fêmeas grávidas:</u> Dose da vacina: 3 ml <u>Leitões desmamados:</u> Dose da vacina: 2 ml	Zero dias

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA DA CONCESSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E PARA A SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EXISTENTE

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO APPM RESPIPHARM

1. Introdução

A APPM RespiPharm consiste numa vacina bacteriana de células inteiras, de múltiplos componentes, inactivada com formaldeído e composta por três estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Serotipos 2, 9 e 11) e uma estirpe de *Pasteurella multocida* (Serotipo A), incluindo gel de hidróxido de alumínio como adjuvante.

Este produto está indicado para utilização em suínos (porcas e leitões desmamados) a partir das 6 semanas de idade, destinando-se a induzir a imunização activa de porcas e leitões contra a pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* e contra a infecção secundária por *Pasteurella multocida*. O início da imunidade está fixado em 14 dias e a duração da imunidade em 6 meses.

A administração faz-se através de duas injeções intramusculares com um intervalo de 2-3 semanas entre cada uma. Para a imunização de porcas, a primeira dose (3 ml) deve ser administrada 4-5 semanas antes da data prevista para a parição, e a segunda injeção (3 ml), pelo menos 2 semanas antes da data prevista para a parição. Para a imunização dos leitões, a primeira dose (2 ml) deve ser administrada por volta das 6-8 semanas, seguida de uma segunda dose (2 ml) 14-21 dias mais tarde.

O medicamento foi autorizado no Estado-Membro de referência (República Eslovaca) durante 7 anos. A presente arbitragem surge na sequência de um pedido de Reconhecimento Mútuo do medicamento na Polónia e em Espanha. No final da fase de avaliação do procedimento, um dos Estados-Membros envolvidos, a Polónia, estava preparado para conceder uma autorização. A Espanha levantou objecções que conduziram ao presente procedimento de arbitragem, uma vez que se considerou que a autorização de introdução no mercado deste medicamento veterinário poderia representar um potencial risco grave para a saúde humana, para a saúde animal ou para o ambiente, com base em preocupações em termos de Qualidade e Eficácia.

Em resumo, surgiram preocupações de que a composição dos serotipos de *Actinobacillus pleuropneumoniae* na vacina (2, 9 e 11) não se baseasse na situação epizootológica em Espanha, onde se verifica antes a prevalência dos serotipos 2, 4 e 7. Além disso, a Espanha considerou não ter sido fornecida uma explicação adequada para incluir os diferentes serotipos de *A. pleuropneumoniae* e *P. multocida* na mesma vacina. A juntar a estas questões sobre a qualidade, a Espanha considerou igualmente que o nível permitido de formaldeído residual era demasiado elevado. Devido a preocupações relacionadas com a correlação entre a resposta serológica contra a *P. multocida* e a protecção induzida, a Espanha considerou, tomando por base esta mesma ausência de correlação, não existir de igual modo correlação comprovada entre o teste de potência do lote em coelhos e a eficácia em suínos relativamente a este antigénio. Consequentemente, existiam preocupações de que a consistência entre lotes não pudesse ser garantida.

As preocupações relativamente à eficácia da *A. pleuropneumoniae* estavam relacionadas com uma ausência de confirmação de toxinas Apx no produto final e a ausência de estudos de provocação específicos com o serotipo 11 da APP. Além disso, considerou-se que os estudos de campo não eram adequados e careciam de confirmação directa da presença de APP ou de monitorização adequada de sinais clínicos ou outros parâmetros de eficácia. A falta de dados convincentes de apoio à eficácia da *P. multocida* foi considerada um ponto fraco específico.

2. Avaliação das questões sobre Qualidade e Eficácia

Questões sobre qualidade:

O requerente forneceu dados que confirmam que os serotipos APP contidos no produto estão presentes nos Estados-Membros envolvidos. Além disso, foi apresentada argumentação que suporta a importância das toxinas Apx como antigénios importantes na mediação da protecção, o que é também apoiado pelos requisitos da monografia específica da Ph. Eur. (2008/1360). As toxinas Apx presentes no produto (Apx I, Apx II e Apx III) são adequadas para fornecer protecção contra os serotipos presentes nos Estados-Membros onde o produto se destina a ser utilizado. Consequentemente, foi acordado que os serotipos da APP presentes no produto são relevantes e, por conseguinte, a inclusão dos componentes da APP na vacina estava adequadamente justificada.

O requerente forneceu dados de campo, complementados com dados bibliográficos, para indicar que a *P.multocida* provoca co-infecções frequentes com a APP em suínos com doença respiratória. Além disso, foram apresentados dados de campo comparando o resultado clínico em suínos com doença respiratória em quintas onde a APP e a *P.multocida* estão simultaneamente presentes, e que foram vacinados quer com APPM Respipharm quer com um produto concorrente contendo apenas APP. No entanto, devido a deficiências nestes dados (ver abaixo) não pôde ser aceite a justificação para a inclusão da PMA no produto.

A Farmacopeia Europeia (0062) permite níveis de formaldeído residual acima de 0,5 g/l desde que se demonstre que o nível é seguro. O requerente demonstrou que o produto que continha o limite superior proposto de formaldeído não causou reacções adversas significativas durante os estudos de dose única, repetida e de sobredosagem, ou durante a utilização em campo, nem durante estudos de segurança em fêmeas grávidas. Dado que o formaldeído está listado no anexo II do Regulamento do Conselho (CEE) n.º 2377/90 sobre limites máximos de resíduos (LMR), foi aceite que não é necessário para a protecção da saúde pública estabelecer um limite máximo de resíduos. Consequentemente, não parecem existir preocupações de segurança adicionais relacionadas com os níveis de formaldeído que podem resultar da administração do produto que contém formaldeído nos níveis propostos. Como resultado disso, foi acordado que o nível de formaldeído incluído no produto era aceitável.

Tinham existido preocupações iniciais relacionadas com o facto dos parâmetros de controlo utilizados durante a produção e no produto final puderem ou não assegurar a consistência da produção. O requerente/titular da autorização de introdução no mercado tinha desenvolvido testes intra-processo adicionais para controlar os níveis de antigénio após a inactivação. Estes testes (Teste de Aglutinação Modificado (TAM) para APP e de densidade óptica a 540 nm para PMA) tinham sido validados, no entanto, foram levantadas questões adicionais relativamente à ligação entre os níveis iniciais de antigénio antes da inactivação (UFC/ml para todos os componentes), as especificações pós-inactivação (TAM para APP e DO 540 nm para PM) e o teste de potência serológica. O requerente/titular de AIM tinha conduzido análises e procedimentos de validação adicionais em apoio das especificações dos testes intra-processo e ao produto final, que poderiam ser considerados adequados, desde que alguns pontos de esclarecimento fossem adequadamente respondidos.

Existem dois pontos específicos de discussão: em primeiro lugar, o facto de o desafio não ter sido realizado com o serotipo 11 da APP. Em segundo lugar, como a eficácia do componente *P.multocida* se baseia principalmente em dados de campo, não existem informações sobre as especificações precisas dos lotes utilizados.

Relativamente à ausência de desafio com o serotipo 11 da APP, parte da opinião do requerente é de que os três grupos Apx estão representados na vacina. O significado do grupo toxigénico é suportado pela monografia específica (2008/1360) que determina (Secção 2.2.2 Imunogenicidade) que “A estirpe de provocação para o seguinte teste é escolhida para garantir a provocação com cada uma das toxinas Ap produzidas pelos serotipos indicados no rótulo...”. Tendo em conta que os Serotipos 9 e 11 pertencem ao mesmo grupo toxigénico (Grupo 1, produtor de Apx1 e Apx2) e o Serotipo 2 pertence ao grupo toxigénico 2, produtor de Apx2 e Apx3, considerou-se que o requisito da Farmacopeia Europeia foi cumprido pelos estudos de provocação com o serotipo 2 e 9. O requerente forneceu pareceres de apoio da Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (EDQM) e do Presidente do Grupo 15V que suporta esta interpretação.

Relativamente à ligação à eficácia da *P.multocida*, foi solicitado ao requerente/titular da AIM que fornecesse informações adicionais sobre os lotes da vacina utilizados durante os estudos de campo e mais esclarecimentos sobre pormenores dos estudos, suficientes para substanciar a pretensão de eficácia do componente *P.multocida*. Os dados fornecidos não foram considerados adequados para apoiar a pretensão relativamente ao componente *P.multocida* (discutido abaixo) e, por conseguinte, não foi aceite a ligação entre os parâmetros de produção e a eficácia da PMA.

Questões sobre eficácia:

Como não tinham sido realizados estudos de provocação utilizando o serotipo 11 da APP como elemento de provocação, a Espanha solicitou a confirmação de eficácia do componente APP 11. Foi referido que os três grupos toxigénicos Apx estão representados na vacina. O significado do grupo toxigénico é suportado pela monografia específica (2008/1360) que determina (Secção 2.2.2 Imunogenicidade) que “A estirpe de provocação para o seguinte teste é escolhida para garantir a provocação com cada uma das toxinas Ap produzidas pelos serotipos indicados no rótulo...”. Tendo em conta que os serotipos 9 e 11 pertencem ao mesmo grupo toxigénico (Grupo 1, produtor de Apx1 e Apx2) e o serotipo 2 pertence ao grupo toxigénico 2, produtor de Apx2 e Apx3, considerou-se que o requisito da Farmacopeia Europeia foi cumprido pelos estudos de provocação com o serotipo 2 e 9. Esta opinião foi suportada por pareceres reunidos pelo requerente/titular da AIM junto da EDQM e do Presidente do Grupo 15V.

Considera-se que os requisitos fundamentais para a demonstração da eficácia são estabelecidos pela Farmacopeia Europeia. Com base na interpretação da monografia específica que é substantiada pela EDQM, considerou-se que o requerente cumpriu estes requisitos através das estirpes de provocação utilizadas. Também foi apresentada informação adicional que apoia a estreita relação antigénica entre os serotipos 9 e 1 da APP. Por conseguinte, tendo em conta que o APPM RespiPharm cumpriu os requisitos de eficácia da Farmacopeia Europeia e considerando os dados adicionais em suporte de uma estreita relação antigénica entre os serotipos 9 e 11 da APP, entende-se não ser justificado o pedido para outros estudos de provocação. Além disso, considera-se que, em defesa do bem-estar dos animais, são desnecessários estudos de provocação adicionais com o serotipo 11 da APP e que estes não devem ser solicitados.

O requerente/titular da AIM, no que respeita à justificação do componente *P. multocida* na vacina, forneceu dados de campo de um estudo de vigilância, complementados com dados bibliográficos, para indicar que a *P.multocida* provoca co-infecções frequentes com a APP em suínos com doença respiratória. Além disso, foram acumulados dados de campo comparando o resultado clínico em suínos com doença respiratória em quintas onde a APP e a *P.multocida* estão simultaneamente presentes, e que foram vacinados quer com APPM RespiPharm quer com um produto concorrente contendo apenas APP. Os dados foram recolhidos ao longo de uma série de anos (pelo menos entre 2004 e 2008) e incluíram um total de 163.061 porcos, dos quais 93.460 tinham sido vacinados com APPM RespiPharm, 37.541 tinham sido tratados com uma vacina APP sem *P.multocida*, e 32.060 porcos não tinham sido vacinados. A análise debruçou-se sobre a frequência da mortalidade e a confiscação de pulmões durante o abate (indicador da presença de lesões) causada quer por APP que por *P.multocida* em suínos vacinados com APPM RespiPharm. A justificação para incluir o componente *P.multocida* na vacina tinha sido aceite pelo comité durante o procedimento de arbitragem.

A Nota de Orientação sobre os requisitos para vacinas veterinárias² combinadas estabelecem que “*A eliminação de provocações apenas é aceitável em casos raros e deve ser totalmente justificada*”; além disso, o Anexo I da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada (Parte 4 Testes de eficácia, Ensaio de campo), refere que “*Quando os ensaios laboratoriais não puderem apoiar a eficácia, é aceitável a realização apenas de ensaios de campo.*”. O requerente/titular da AIM tinha justificado a ausência de estudos de provocação específicos com *P.multocida* baseado no facto de existirem dificuldades reconhecidas na condução de estudos de provocação significativos. Além disso, foi apresentada literatura publicada para substanciar a opinião de que a *P.multocida* está envolvida no agravamento da doença causada por APP. Em princípio, a justificação do requerente/titular da AIM para a ausência de estudos de provocação específicos foi aceite. No entanto, o comité alimentava preocupações significativas relacionadas com a qualidade e validade dos estudos de campo fornecidos em apoio da eficácia da *P.multocida*.

Visto que o requerente/titular da AIM propôs substanciar a eficácia do componente *P.multocida* com dados de estudos de campo, foi solicitado ao requerente/titular de AIM que esclarecesse se os animais vacinados com APPM Respipharm, com a vacina concorrente e os controlos não vacinados tinham sido todos alojados no mesmo local, o que podia ter permitido uma comparação válida da eficácia das respectivas vacinas. A Nota de Orientação sobre estudos de campo com vacinas veterinárias³ indica que “*O ambiente no qual os dois grupos de animais são alojados deve ser o mais equivalente possível (ou seja, na mesma quinta/curral/lote) ou pelo menos o mais semelhante possível (por ex., mesma quinta/curral diferente/mesmo lote).*” Confirmou-se que, de acordo com o protocolo do estudo, os grupos de porcos vacinados com as diferentes vacinas tinham sido alojados na mesma quinta, em instalações (currais) diferentes, o que é aceitável.

Existiam preocupações relativamente à forma como os resultados tinham sido avaliados, em particular no que se refere à forma como a mortalidade ou as confiscações de pulmões haviam sido definitivamente atribuídas à *A. pleuropneumoniae* ou à *P.multocida*. Este elemento foi considerado importante, dado que as alterações patológicas causadas pela *P.multocida* não são específicas da infecção por este organismo. O requerente/titular da AIM confirmou que o diagnóstico foi conduzido por veterinários experientes com base na história clínica anterior ou em achados *post mortem*, nos casos em que se verificou mortalidade. O requerente considera que as alterações patológicas observadas nos pulmões devido à *Actinobacillus pleuropneumoniae* são diferentes quando comparadas com os efeitos da *Pasteurella multocida*. Esta diferenciação baseia-se na identificação de lesões características realizada por veterinários experientes nos matadouros. Embora estas lesões não sejam específicas para o patógeno em questão, fornecem uma base de diferenciação em termos da especificidade das lesões respiratórias que têm patologia diferente e são substanciadas em casos questionáveis pelo isolamento bacteriano. A frequência de isolamentos de cada organismo em suínos não vacinados forneceu alguma indicação da prevalência do agente no local e, em associação com a experiência patológica, pode ser considerada como fornecendo algum apoio ao processo de classificação.

Além disso, houve necessidade de esclarecer a relevância do(s) lote(s) da vacina APPM Respipharm utilizados nos estudos de campo. Em particular, o requerente/titular da AIM devia esclarecer até que ponto podia considerar-se que estes cumpriam os critérios de potência mínima para a *P.multocida*. O requerente/titular da AIM forneceu informação sobre o conteúdo em antigénio dos lotes da vacina utilizados nos estudos de campo. Alguns dos dados dos estudos de campo apresentados pelo requerente/titular da AIM confirmaram que os níveis de antigénio nesses estudos eram iguais ou inferiores aos níveis de antigénio propostos como mínimos para o produto. No entanto, nestes estudos em particular, foi induzida uma resposta serológica mas não foi possível demonstrar uma correlação entre eficácia (sinais clínicos) e potência. Relativamente ao estudo de campo de vigilância, o requerente/titular da AIM forneceu dados adicionais acerca dos lotes utilizados, que tinham sido inadvertidamente omitidos. De acordo com os dados fornecidos, apenas foram utilizados lotes claramente acima da potência mínima.

² CVMP 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>

Considerando que o requerente/titular da AIM pretendia demonstrar a eficácia do componente PMA através da comparação da eficácia da APPM Respipharm com os produtos concorrentes, houve a necessidade de esclarecer a composição da outra vacina (contendo apenas *A. pleuropneumoniae*). Em particular, foi solicitada a confirmação de que esta vacina cobria toda a gama de toxinas Apx. O requerente/titular da AIM explicou a composição dos outros produtos concorrentes e confirmou que estes tinham sido administrados de acordo com o plano posológico recomendado. Foi demonstrado que todos os produtos de comparação contêm a mesma gama de antígenos Apx que o produto actual, podendo justificar-se uma comparação com base nisso.

Não foram fornecidos detalhes sobre os métodos estatísticos utilizados, nem relatórios completos sobre os ensaios de campo. O requerente/titular da AIM forneceu o esclarecimento solicitado, que confirmou a análise estatística que tinha sido aplicada. Além disso, foram fornecidos relatórios dos estudos de campo. No entanto, embora estes tenham fornecido informações mais detalhadas em relação ao que estava anteriormente disponível, estas não foram suficientes para confirmar a validade dos estudos para o propósito de substanciar a pretensão de eficácia para a *P.multocida*. O comité referiu que a ausência de conformidade com os requisitos das BPC enfraqueceu bastante o conteúdo do estudo de vigilância. Não obstante, as reservas do comité relativamente às deficiências nos estudos, foi também referido que o requerente/titular da AIM não tinha fornecido dados em apoio do início e duração da protecção reivindicados para a *P.multocida*.

O principal ponto de recusa relacionado com a ausência de evidências para substanciar a eficácia do componente *P.multocida*. Os dados de campo eram deficientes e não era evidente se a presença de PMA na vacina apresentava algum benefício específico. Tal era em parte suportado pela opinião de que a *P.multocida* é uma infecção secundária e que quaisquer possíveis benefícios observados podiam igualmente ser atribuídos a uma redução da incidência da doença causada pelo agente primário (*A. pleuropneumoniae*) proporcionada pela vacinação contra a APP. Com base nestes factos, o Comité concluiu que a eficácia do componente serotipo A da *P.multocida* não estava adequadamente demonstrada. Por conseguinte, na ausência de qualquer benefício demonstrado, qualquer análise de risco-benefício tem de ser necessariamente negativa.

FUNDAMENTOS PARA A RECUSA DA CONCESSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EXISTENTE

Considerando que:

- o CVMP considerou que existem deficiências significativas nos dados fornecidos pelo requerente em apoio da eficácia do componente serotipo A da *Pasteurella multocida*.
- o CVMP considerou que a dimensão destas deficiências levou a que se considerasse que não foram fornecidos dados em apoio da eficácia do componente do serotipo A da *P.multocida*.
- consequentemente, o CVMP considerou que na ausência de qualquer benefício demonstrado deste componente, a análise risco-benefício para o componente serotipo A da *P.multocida* tem de ser negativa, apresentando, portanto, um risco grave inaceitável para a saúde humana, para a saúde animal ou para o ambiente.

o CVMP recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado existente.

As condições para o levantamento da suspensão são indicadas no Anexo III.

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A autoridade nacional competente do Estado-Membro de Referência deve assegurar que as seguintes condições são preenchidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

A eficácia do componente da *P.multocida* deve ser demonstrada através da apresentação de estudos controlados adequados, que demonstrem claramente a presença da PMA na vacina como um benefício específico. O teste de potência para a *P.multocida* deve ser capaz de distinguir lotes potentes e subpotentes.