

ANEXA I

**DENUMIREA, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA PRODUSULUI
MEDICAMENTOS DE UZ VETERINAR, SPECIA DE ANIMALE, CĂILE DE
ADMINISTRARE, TIMPUL DE AȘTEPTARE ȘI SOLICITANTUL/DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN STATELE MEMBRE**

Statul membru	Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Specia de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare
Republica Slovacă ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspensie pentru injecție	Tulpini de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> care produc toxinele Apx I, Apx II și Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titrul mediu de anticorpi pentru aglutinare după vaccinare la iepuri	Porcine	Intramuscular în mușchiul gâtului. <u>Scroafe gestante:</u> Doza vaccinului: 3 ml Vaccinare primară: Prima injecție cu 4-5 săptămâni înainte de termenul prevăzut pentru fătare Cea de-a doua injecție cu cel puțin 2 săptămâni înainte de termenul prevăzut pentru fătare Rapel: O injecție cu 2-3 săptămâni înainte de fiecare fătare <u>Purcei înțărcați:</u> Prima injecție: La vârsta de 6-8 săptămâni Revaccinare: După 14-21 zile.	<u>Scroafe gestante:</u> Doza vaccinului: 3 ml <u>Purcei înțărcați:</u> Doza vaccinului: 2 ml.	Zero zile

¹ Autorizație de punere pe piață acordată

Statul membru	Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Specia de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare
Spania	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspensie pentru injecție	Tulpini de of <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> care produc toxinele Apx I, Apx II și Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \times 10^8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \times 10^9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \times 10^1 \log_2$ (*) (*) Titrul mediu de anticorpi pentru aglutinare după vaccinare la iepuri	Porcine	Intramuscular în mușchiul gâtului. <u>Scroafe gestante:</u> Vaccinare primară: Prima injecție 4-5 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare A doua injecție cu cel puțin 2 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare Rapel: O injecție cu 2-3 săptămâni înainte de fiecare fătare <u>Purcei înțărcați:</u> Prima injecție: La vârsta de 6-8 săptămâni Revaccinare: După 14-21 zile.	<u>Scroafe gestante:</u> Doza vaccinului: 3 ml <u>Purcei înțărcați:</u> Doza vaccinului: 2 ml.	Zero zile

Statul membru	Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Specia de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare
Polonia	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Suspensie pentru injecție	Tulpini de of <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> care produc toxinele Apx I, Apx II și Apx III: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotip A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Titrul mediu de anticorpi pentru aglutinare după vaccinare la iepuri	Porcine	Intramuscular în mușchiul gâtului. <u>Scroafe gestante:</u> Vaccinare primară: Prima injecție 4-5 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare A doua injecție cu cel puțin 2 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare Rapel: O injecție cu 2-3 săptămâni înainte de fiecare fătare <u>Purcei înțărcați:</u> Prima injecție: La vârsta de 6-8 săptămâni Revaccinare: După 14-21 zile.	<u>Scroafe gestante:</u> Doza vaccinului: 3 ml <u>Purcei înțărcați:</u> Doza vaccinului: 2 ml.	Zero zile

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REFUZUL ACORDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI PENTRU SUSPENDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ EXISTENTE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A APPM RESPIPHARM

1. Introducere

APPM RespiPharm este un vaccin bacterian multi-component cu celulă întreagă inactivat cu formaldehidă care conține trei tulpini de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotipurile 2, 9 și 11) și o tulpină de *Pasteurella multocida* (serotip A) și include hidroxid de aluminiu gel ca adjuvant.

Produsul este indicat pentru utilizare la porcine (scroafe și purcei înțărcați) începând cu vârsta de 6 săptămâni, având ca scop inducerea imunizării active a scroafelor și a purceilor împotriva pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae* și împotriva infecției secundare cu *Pasteurella multocida*. Declanșarea imunității este prevăzută la 14 zile, iar durata imunității la 6 luni.

Administrarea se face prin două injecții intramusculare la interval de 2-3 săptămâni. Pentru imunizarea scroafelor, prima doză (3 ml) trebuie administrată cu 4-5 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare, cea de-a doua injecție (3 ml) urmând a se face cu cel puțin 2 săptămâni înainte de termenul preconizat pentru fătare. Pentru imunizarea purceilor, prima doză (2 ml) trebuie administrată la vârsta de 6-8 săptămâni, urmată de o a doua doză (2 ml) 14-21 de zile mai târziu.

Produsul este autorizat în statul membru de referință (Republica Slovacă) de 7 ani. Prezenta sesizare survine în urma unei cereri de recunoaștere reciprocă a produsului în Polonia și Spania. La finalizarea fazei de evaluare a procedurii, statul membru în cauză, Polonia, era pregătit să acorde o autorizație. Spania a ridicat obiecții care au condus la prezenta procedură de sesizare, deoarece s-a considerat că autorizarea acestui produs medicamentos de uz veterinar ar putea prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediu pe motive de preocupare privind calitatea și eficacitatea.

Pe scurt, au fost prezentate preocupări potrivit cărora compoziția serotipurilor de *Actinobacillus pleuropneumoniae* din vaccin (2, 9 și 11) nu s-a bazat pe situația epizootică din Spania, unde cele mai prevalente serotipuri sunt 2, 4 și 7. În plus, Spania a considerat că nu a fost furnizată o justificare adecvată pentru includerea diferitor serotipuri ale *A. pleuropneumoniae* și *P. multocida* în același vaccin. Pe lângă aceste aspecte legate de calitate, Spania a considerat, de asemenea, că nivelul permis de formaldehidă reziduală era prea ridicat. Datorită preocupărilor legate de corelația dintre răspunsul serologic împotriva *P. multocida* și protecție, Spania a considerat că, din cauza lipsei corelației, nu există nicio corelație dovedită între testul de potență efectuat asupra lotului la iepuri și eficacitatea la porcine pentru acest antigen. În consecință, exista preocuparea că nu poate fi asigurată constanța de la lot la lot.

Preocupările cu privire la eficacitatea *A. pleuropneumoniae* au avut legătură cu lipsa confirmării toxinelor Apx în produsul final și absența studiilor specifice cu infecție de control cu APP serotipul 11. În plus, s-a considerat că studiile de teren nu au fost adecvate, lipsindu-le confirmarea directă a prezenței APP sau monitorizarea semnelor clinice sau a altor parametri de eficacitate. Lipsa unor date convingătoare în sprijinul eficacității *P. multocida* a fost considerată în mod special o deficiență.

2. Evaluarea aspectelor de calitate și de eficacitate

Aspecte de calitate:

Solicitantul a furnizat date care confirmă că serotipurile APP conținute în produs sunt prezente în statele membre în cauză. În plus, au fost prezentate argumente în sprijinul importanței toxinelor Apx ca antigeni importanți în medierea protecției, aceste argumente fiind sprijinite și de cerințele monografiei Ph. Eur. specifice (2008/1360). Toxinele Apx prezente în produs (Apx I, Apx II și Apx III) sunt adecvate pentru a oferi protecție împotriva serotipurilor prezente în statele membre în care se intenționează utilizarea produsului. În consecință, s-a convenit că serotipurile APP din produs sunt relevante și, prin urmare, includerea componentelor APP în vaccin a fost justificată în mod adecvat.

Solicitantul a furnizat date de teren, completate cu date bibliografice, pentru a indica faptul că *P.multocida* cauzează co-infecții frecvente cu APP la porcinele cu boală respiratorie. În plus, au fost prezentate date de teren care compară rezultatul clinic la porcine cu boală respiratorie la fermele unde sunt prezente simultan APP și *P.multocida* și unde porcii au fost vaccinați fie cu APPM Respipharm, fie cu un produs concurent incluzând doar APP. Cu toate acestea, având în vedere deficiențele acestor date (a se vedea mai jos), nu a putut fi acceptată o justificare pentru includerea PMA în produs.

Ph. Eur. (0062) permite niveluri de formaldehidă reziduală peste 0,5 g/L cu condiția să se fi demonstrat că acest nivel este sigur. Solicitantul a arătat că produsul care conține limita superioară propusă de formaldehidă nu a provocat reacții adverse semnificative în timpul studiilor cu doză unică, doze repetate sau supradoză sau în timpul utilizării pe teren și nici în timpul studiilor de siguranță la scoafele gestante. Deoarece formaldehida este inclusă în anexa II la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului privind limitele maxime de reziduuri, s-a acceptat că nu este necesar pentru protecția sănătății publice să se stabilească o limită maximă a reziduurilor. În consecință, nu par să existe preocupări suplimentare de siguranță în legătură cu nivelurile de formaldehidă care ar putea rezulta din administrarea produsului care conține formaldehidă la nivelurile propuse. Prin urmare, s-a convenit că nivelul de formaldehidă inclus în produs era acceptabil.

Au existat inițial preocupări în legătură cu posibilitatea parametrilor de control din timpul producției și în cazul produsului final de a asigura constanța producției. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) dezvoltase teste suplimentare în timpul procesului pentru controlarea nivelurilor de antigen după inactivare. Aceste teste (testul de aglutinare modificată pentru APP și densitatea optică la 540nm pentru PMA) au fost validate, deși au fost ridicate mai multe semne de întrebare privind legătura dintre nivelurile inițiale de antigen înainte de inactivare (CFU/ml pentru toate componentele), specificațiile post-inactivare (MAT pentru APP și OD540nm pentru PM) și testul serologic de potență. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a efectuat alte analize și validări în sprijinul specificațiilor de testare în timpul procesului și asupra produsului final, care ar putea fi considerate adecvate, cu condiția să fie abordate în mod adecvat anumite puncte care necesită clarificare.

Există două puncte de discuție speciale, în primul rând faptul că nu s-a efectuat testul cu infecție de control cu APP serotip 11 și, în al doilea rând, faptul că, deoarece eficacitatea componentului *P.multocida* se bazează în principal pe date de teren, nu există informații privind specificațiile exacte ale loturilor utilizate.

În ceea ce privește absența infecției de control cu APP serotip 11, solicitantul este de părere în parte că toate cele trei grupe Apx sunt reprezentate în vaccin. Importanța grupei toxigene este sprijinită de monografia specifică (2008/1360) în care se prevede (punctul 2.2.2 Imunogenicitate) că „Tulpina utilizată pentru infecția de control pentru următorul test este aleasă pentru a se asigura infecția de control cu fiecare toxină Ap produsă de serotipurile menționate pe etichetă ...”. Având în vedere faptul că serotipurile 9 și 11 aparțin aceleiași grupe toxigene (grupa 1, care produce Apx1 și Apx2), iar serotipul 2 aparține grupei toxigene 2, care produce Apx2 și Apx3, această cerință a Ph. Eur. a fost considerată îndeplinită de studiile cu infecție de control cu serotipurile 2 și 9. Solicitantul a furnizat avize favorabile din partea EDQM și a președintelui grupului 15V, care sprijină această interpretare.

În ceea ce privește legătura cu eficacitatea *P.multocida*, solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să furnizeze informații suplimentare privind loturile de vaccin utilizate în timpul studiilor de teren și clarificări suplimentare privind detaliile studiilor, suficiente pentru a justifica afirmația referitoare la eficacitatea componentului *P.multocida*. Datele furnizate nu au fost considerate adecvate pentru a sprijini o afirmație privind componentul *P.multocida* (discutat mai jos) și, prin urmare, nu a putut fi acceptată o legătură între parametrii de producție și eficacitate pentru PMA.

Aspecte legate de eficacitate:

Studiile specifice cu infecție de control nu au fost efectuate utilizând APP serotip 11 ca infecție de control. Prin urmare, Spania a cerut confirmarea eficacității componentului APP 11. S-a remarcat că toate grupele toxigene Apx sunt reprezentate în vaccin. Importanța grupei toxigene este sprijinită de monografia specifică (2008/1360) în care se menționează (punctul 2.2.2 Imunogenicitate) că „Tulpina de control pentru următorul test este aleasă pentru a asigura infecția de control cu fiecare toxină Ap produsă de serotipurile care urmează a fi precizate pe etichetă ...”. Având în vedere faptul că serotipurile 9 și 11 aparțin aceleiași grupe toxigene (grupa 1, care produce Apx1 și Apx2), iar serotipul 2 aparține grupei toxigene 2, care produce Apx2 și Apx3, această cerință a Ph.Eur. a fost considerată îndeplinită de studiile privind infecția de control cu serotipurile 2 și 9. Acest aviz a fost sprijinit de avizele primite de solicitant/deținătorul autorizației de punere pe piață de la EDQM și de la președintele grupului 15V.

Se consideră că cerințele de principiu de demonstrare a eficacității este stabilită de Ph.Eur. Pe baza unei interpretări a monografiei specifice care este sprijinită de EDQM, s-a considerat că solicitantul a îndeplinit aceste cerințe prin utilizarea tulpinilor folosite pentru infecția de control. De asemenea, au fost prezentate informații suplimentare în sprijinul legăturii strânse antigene între serotipurile APP 9 și 11. Prin urmare, ținând seama de faptul că APPM Respipharm a îndeplinit cerințele de eficacitate ale Ph. Eur. și având în vedere datele suplimentare în sprijinul relației strânse antigene între serotipurile APP 9 și 11, se consideră că nu se justifică solicitarea altor studii cu infecție de control. În plus, se consideră că, din motive de bunăstare a animalelor, nu sunt necesare și nu trebuie solicitate studii suplimentare privind infecția de control cu APP serotip 11.

În ceea ce privește justificarea componentului *P. Multocida* al vaccinului, solicitantul/DAPP a furnizat date de teren dintr-un studiu de supraveghere, completate de date bibliografice, pentru a indica faptul că *P.multocida* cauzează co-infecții frecvente cu APP la porcine cu boală respiratorie. În plus, au fost colectate date de teren care compară rezultatele clinice la porcine cu boală respiratorie la ferme unde APP și *P.multocida* sunt prezente concomitent și care au fost vaccinate fie cu APPM Respipharm, fie cu un produs concurent care încorporează doar APP. Au fost colectate date pe parcursul mai multor ani (cel puțin în perioada 2004-2008) și au inclus în total 163 061 porcine, din care 93 460 au fost vaccinate cu APPM Respipharm, 37 541 au fost tratate cu un vaccin APP fără *P.multocida* și 32 060 de porcine nu au fost vaccinate. Analiza a examinat frecvența mortalității și a confiscărilor de pulmon la sacrificare (indicator al prezenței leziunilor) cauzate fie de APP, fie de *P.multocida* la porcine vaccinate cu APPM Respipharm. Justificarea includerii componentului *P. Multocida* în vaccin fusese acceptată de Comitet în cadrul procedurii de sesizare,

Nota pentru orientările referitoare la cerințele privind vaccinurile combinate de uz veterinar² prevede că „Eliminarea infecțiilor de control este acceptabilă doar în cazuri rare și trebuie să fie complet justificată.” și, în plus, anexa I la Directiva 2001/82/CE, cu modificările ulterioare (partea 4 Teste de eficacitate, studii de teren) prevede că „Dacă studiile de laborator nu pot dovedi eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv de studii de teren.”. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a justificat absența studiilor specifice cu infecție de control cu *P.multocida* pe motivul că există dificultăți recunoscute în efectuare unor studii reprezentative cu infecție de control. În plus, literatura de specialitate publicată a fost prezentată în sprijinul opiniei că *P.multocida* este implicată în agravarea bolii cauzate de APP. În principiu, justificarea solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață pentru absența studiilor specifice cu infecție de control a fost acceptată. Totuși, comitetul a exprimat preocupări importante în legătură cu calitatea și validitatea studiilor de teren furnizate în sprijinul eficacității *P.multocida*.

Având în vedere faptul că solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a propus sprijinirea componentului *P. multocida* cu date provenind de pe teren, solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să clarifice dacă animalele vaccinate cu APPM Respipharm, cu vaccinul concurent și cele nevaccinate de control au fost ținute împreună la același amplasament, ceea ce ar fi permis o comparație valabilă a eficacității respectivelor vaccinuri. Nota pentru orientări referitoare la studiile pe teren cu vaccinuri de uz veterinar³ prevede că „Mediul în care sunt adăpostite cele două grupuri de animale trebuie să fie echivalent în măsura posibilului (respectiv, aceeași fermă/același grajd/același lot) sau cel puțin similar în măsura posibilului (de exemplu, aceeași fermă/alt grajd/același lot)”. S-a confirmat că, în conformitate cu protocolul de studiu, grupurile de porcine vaccinate cu vaccinuri diferite fuseseră adăpostite la aceeași fermă în hale (grajduri) diferite, ceea ce este acceptabil.

Au existat preocupări privind modul în care rezultatele au fost evaluate, în special modul în care mortalitatea și confiscările de pulmon au fost în mod definitiv atribuite *A.pleuropneumoniae*. sau *P.multocida*. Acest aspect a fost considerat important, deoarece modificările patologice cauzate de *P.multocida* nu sunt specifice pentru infecția cu acest organism. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat că diagnosticarea a fost efectuată de practicieni veterinari cu experiență pe baza antecedentelor clinice și pe constatările examinărilor post mortem în cazul mortalității. Solicitantul consideră că modificările patologice observate în plămâni sunt diferite datorită *Actinobacillus pleuropneumoniae* în comparație cu *Pasteurella multocida*. Această diferențiere se bazează pe identificarea leziunilor caracteristice de către personalul veterinar de la abatoare. Deși aceste leziuni nu sunt specifice pentru patogenul în cauză, ele oferă o bază de diferențiere în termeni de specificitate a leziunilor respiratorii care au o patologie diferită și sunt sprijinite în cazurile îndoielnice prin izolarea bacteriană. Frecvența izolărilor fiecărui organism la porcinele nevaccinate a oferit o oarecare indicație a prevalenței agentului la amplasament și, în coroborare cu experiența patologiei, se poate considera că vine în anumită măsură în sprijinul procesului de clasificare.

De asemenea, a existat necesitatea de a se clarifica relevanța lotului (loturilor) de vaccin APPM Respipharm utilizat(e) în studiile de teren. În special, solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să clarifice în ce măsură acestea pot fi considerate a îndeplini criteriile potenței minime pentru *P.multocida*. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat informații privind conținutul de antigen al loturilor de vaccin utilizate în studiile de teren. O parte din datele de teren prezentate de solicitant/DAPP au confirmat că nivelurile de antigen se situau, în aceste studii, la sau sub nivelurile de antigen propuse ca minimum pe produs. Totuși, în aceste studii specifice a fost indus un răspuns serologic, dar nu a putut fi demonstrată o corelație între eficacitate (semnele clinice) și potență. În ceea ce privește studiul de teren de supraveghere, solicitantul/DAPP a prezentat date suplimentare despre loturile utilizate, care fuseseră omise din greșeală. Potrivit datelor furnizate, au fost utilizate doar loturi situate în mod clar deasupra nivelului de potență minim.

² CVMP Notă pentru orientări: Cerințe pentru vaccinuri combinate de uz veterinar -

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP Notă pentru orientări: Studii de teren cu vaccinuri de uz veterinar -

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Având în vedere faptul că solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a intenționat să demonstreze eficacitatea componentului PMA prin compararea eficacității APPM Respipharm cu produsele comparatoare, a fost necesar să se clarifice componența celui alt vaccin (conținând doar *A. pleuropneumoniae*). În special, s-a cerut să se confirme că acest vaccin acoperă întreaga gamă de toxine Apx. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a clarificat compoziția celorlalte produse comparatoare și a confirmat că au fost administrate potrivit programului recomandat. S-a arătat că toate produsele comparatoare conțin aceeași gamă de antigeni Apx ca produsul curent, comparația putând fi justificată, prin urmare, pe această bază.

Nu au existat detalii privind metodele statistice utilizate și nici nu au existat rapoarte complete privind studiile de teren. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat clarificarea solicitată, care a confirmat analiza statistică aplicată. În plus, au fost furnizate rapoarte ale studiilor de teren. Totuși, deși acestea au oferit mai multe detalii decât fuseseră disponibile anterior, nu au fost suficiente pentru a confirma validitatea studiilor în scopul sprijinirii afirmației privind eficacitatea pentru *P. multocida*. Comitetul a remarcat că absența conformității cu cerințele BPC a subminat în mod esențial conținutul studiului de supraveghere. În pofida rezervelor comitetului cu privire la deficiențele din cadrul studiilor, s-a remarcat, de asemenea, că solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață nu furnizase date în sprijinul declanșării și duratei de protecție pretinse pentru *P. multocida*.

Principalul motiv al refuzului a fost legat de lipsa dovezilor în sprijinul eficacității componentului *P. multocida*. Datele de pe teren au fost insuficiente și nu a fost clar dacă prezența PMA în vaccin are vreun beneficiu specific. Această concluzie a fost în parte sprijinită de opinia potrivit căreia, deoarece *P. multocida* este o infecție secundară, orice eventuale beneficii observate ar putea în egală măsură fi atribuite unei reduceri a incidenței bolii cauzate de agentul primar (*A. pleuropneumoniae*) în urma vaccinării împotriva APP. Având în vedere aceste aspecte, Comitetul a concluzionat că eficacitatea componentului *P. multocida* serotip A nu a fost demonstrată în mod adecvat și, prin urmare, în absența oricărui beneficiu demonstrat, orice analiză riscuri-beneficii trebuie să fie, în mod necesar, negativă.

MOTIVE PENTRU REFUZUL ACORDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI SUSPENDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Întrucât:

- CVMP a considerat că există deficiențe importante în ceea ce privește datele furnizate de solicitant în sprijinul eficacității componentului *Pasteurella multocida* serotip A.
- CVMP a considerat că aceste deficiențe sunt de așa natură încât se consideră că nu au fost furnizate niciun fel de date în sprijinul eficacității componentului *P. multocida* serotip A.
- în consecință, CVMP a considerat că, în absența oricărui beneficiu demonstrat al acestui component, analiza riscuri-beneficii pentru componentul *P. multocida* serotip A trebuie să fie negativă, prezentând astfel un risc inacceptabil pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediu.

CVMP a recomandat refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață și suspendarea autorizației de punere pe piață existente.

Condițiile de ridicare a suspendării sunt prevăzute în Anexa III.

ANEXA III

CONDIȚII PENTRU RIDICAREA SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritatea națională competentă a statului membru de referință se asigură că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorul autorizației de punere pe piață:

Eficacitatea componentului *P.multocida* trebuie demonstrată prin furnizarea de studii adecvate controlate care demonstrează clar că prezența PMA în vaccin are un beneficiu specific. Testul de potență pentru *P. multocida* trebuie să poată distinge loturile potente și subpotente.