

PRÍLOHA I

**NÁZOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA VETERINÁRNEHO LIEKU, DRUH ZVIERAŤA,
SPÔSOB PODÁVANIA, OCHRANNÁ LEHOTA A ŽIADATEĽ/DRŽITEĽ
POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov produktu	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Slovenská republika ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injekčná suspenzia	Kmene <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> vytvárajúce toxíny Apx I, ApxII a ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Priemerný titer aglutinačných protilátok po zaočkovaní králikov	Ošipané	Intramuskulárne hlboko do krčného svalu. <u>Gravidné prasnice:</u> Základné očkovanie: Prvá injekcia 4 – 5 týždňov pred očakávaným vrhom prasiatok Druhá injekcia aspoň 2 týždne pred očakávaným vrhom prasiatok Posilňovacia dávka: Jedna injekcia 2 – 3 týždne pred každým vrhom prasiatok <u>Odstavené prasiatka:</u> Prvá injekcia: Vo veku 6 – 8 týždňov Revakcinácia: Po 14 – 21 dňoch	<u>Gravidné prasnice:</u> Dávka očkovacej látky: 3 ml <u>Odstavené prasiatka:</u> Dávka očkovacej látky: 2 ml.	Bez ochrannej lehoty

¹ Vydané povolenie na uvedenie na trh.

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov produktu	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Španielsko	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injekčná suspenzia	Kmene <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> vytvárajúce toxíny Apx I, ApxII a ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Priemerný titer aglutinačných protilátok po zaočkovaní králikov	Ošipané	Intramuskulárne hlboko do krčného svalu. <u>Gravidné prasnice:</u> Základné očkovanie: Prvá injekcia 4 – 5 týždňov pred očakávaným vrhom prasiatok Druhá injekcia aspoň 2 týždne pred očakávaným vrhom prasiatok Posilňovacia dávka: Jedna injekcia 2 – 3 týždne pred každým vrhom prasiatok <u>Odstavené prasiatka:</u> Prvá injekcia: Vo veku 6 – 8 týždňov Revakcinácia: Po 14 – 21 dňoch	<u>Gravidné prasnice:</u> Dávka očkovacej látky: 3 ml <u>Odstavené prasiatka:</u> Dávka očkovacej látky: 2 ml.	Bez ochrannej lehoty.

Členský štát	Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov produktu	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Poľsko	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injekčná suspenzia	Kmene <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> vytvárajúce toxíny Apx I, ApxII a ApxIII: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 $\geq 4'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 9 $\geq 5,2'8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 11 $\geq 4'9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Priemerný titer aglutinačných protilátok po zaočkovaní králikov	Ošipané	Intramuskulárne hlboko do krčného svalu. <u>Gravidné prasnice:</u> Základné očkovanie: Prvá injekcia 4 – 5 týždňov pred očakávaným vrhom prasiatok Druhá injekcia aspoň 2 týždne pred očakávaným vrhom prasiatok Posilňovacia dávka: Jedna injekcia 2 – 3 týždne pred každým vrhom prasiatok <u>Odstavené prasiatka:</u> Prvá injekcia: Vo veku 6 – 8 týždňov Revakcinácia: Po 14 – 21 dňoch.	<u>Gravidné prasnice:</u> Dávka očkovacej látky: 3 ml <u>Odstavené prasiatka:</u> Dávka očkovacej látky: 2 ml.	Bez ochrannej lehoty.

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA VYDAŤ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH A DOČASNÉHO ZRUŠENIA EXISTUJÚCEHO POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU APPM RESPIPHARM

1. Úvod

APPM Respiopharm je viaczložková celobunková bakteriálna očkovač látka inaktivovaná formaldehydom, ktorá obsahuje tri kmene *Actinobacillus pleuropneumoniae* (sérotypy 2, 9 a 11) a jeden kmeň *Pasteurella multocida* (sérotyp A) a obsahuje tiež pomocnú látku hydroxid hlinitý vo forme gélu.

Liek je indikovaný na použitie v prípade ošípaných (prasnice a odstavené prasiatka) vo veku od 6 týždňov a je určený na indukovanie aktívnej imunizácie prasníc a prasiatok proti pleuropneumónii zapríčinennej organizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* a proti sekundárnej infekcii zapríčinennej organizmom *Pasteurella multocida*. Imunita vznikne o 14 dní a trvá 6 mesiacov.

Liek sa podáva v dvoch intramuskulárnych injekciách v časovom odstupe 2 – 3 týždne. Prvá dávka (3 ml) na imunizáciu prasníc sa má podať 4 – 5 týždňov pred očakávaným dátumom vrhu prasiatok a druhá injekcia (3 ml) sa má podať aspoň 2 týždne pred očakávaným dátumom vrhu prasiatok. Prvá dávka (2 ml) na imunizáciu prasiatok sa má podať vo veku 6 – 8 týždňov a o 14 – 21 dní nasleduje druhá dávka (2 ml).

Liek je v referenčnom členskom štáte (Slovenská republika) povolený na 7 rokov. Súčasné konanie sa týka žiadosti o vzájomné uznávanie lieku v Poľsku a Španielsku. V závere hodnotiacej fázy postupu bolo Poľsko, príslušný členský štát, pripravené vydať povolenie. Španielsko malo námietky, ktoré viedli k súčasnemu konaniu, pretože sa usúdilo, že schválenie tohto veterinárneho lieku môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie ľudí i zvierat alebo pre životné prostredie, a to na základe výhrad týkajúcich sa kvality a účinnosti.

Objavili sa obavy, že zloženie sérotypov *Actinobacillus pleuropneumoniae* v očkovač látke (2, 9 a 11) nie je založené na epizootologickej situácii v Španielsku, kde sa vyskytujú najmä sérotypy 2, 4 a 7. Navyše Španielsko usúdilo, že zahrnutie rôznych sérotypov *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* do jednej očkovač látky nebolo dostatočne zdôvodnené. Španielsko okrem uvedených otázok týkajúcich sa kvality tiež usúdilo, že povolená hladina reziduálneho formaldehydu je príliš vysoká. Španielsko v dôsledku výhrad týkajúcich sa korelácie medzi sérologickou reakciou proti *P. multocida* a ochranou usudzuje, že pre neprítomnosť korelácie sa ani pre tento antigén nedokázala korelácia medzi testom potencie šarže v prípade králikov a účinnosti v prípade ošípaných. Vznikli teda výhrady, že zhoda jednotlivých šarží sa nemôže zabezpečiť.

Výhrady v súvislosti s účinnosťou *A. pleuropneumoniae* sa týkali skutočnosti, že v konečnom lieku sa nepotvrdili toxíny Apx a chýbajú konkrétne štúdie skúmajúce sérotyp APP 11. Tiež sa usúdilo, že terénne štúdie neboli primerané a chýba priame potvrdenie prítomnosti APP alebo náležité sledovanie klinických príznakov alebo iných parametrov účinnosti. Nedostatok presvedčivých údajov na podporu účinnosti *P. multocida* sa považovalo za mimoriadny nedostatok.

2. Hodnotenie otázok kvality a účinnosti

Otázky kvality:

Žiadateľ predložil údaje, ktoré potvrdzujú, že lieky na trhu v dotýčných členských štátoch obsahujú sérotypy APP. Bola tiež predložená argumentácia, ktorá podporuje význam toxínov Apx ako dôležitých antigénov pre sprostredkovanie ochrany, čo tiež podporujú požiadavky konkrétnej monografie európskeho liekopisu (2008/1360). Toxíny Apx prítomné v lieku (Apx I, Apx II a Apx III) sú vhodné na poskytnutie ochrany proti sérotypom prítomným v členských štátoch, kde sa má liek používať. Bolo teda schválené, že sérotypy APP v lieku sú relevantné a zahrnutie zložiek APP do očkovacej látky bolo preto dostatočne odôvodnené.

Žiadateľ predložil terénne údaje doplnené o bibliografické údaje, z ktorých vyplýva, že *P. multocida* spôsobuje časté koinfekcie s APP v prípade ošipaných s respiračným ochorením. Boli tiež predložené terénne údaje porovnávajúce klinický výsledok v prípade ošipaných s respiračným ochorením na farmách, kde sú súčasne prítomné APP a *P. multocida* a kde boli ošipané zaočkované buď liekom APPM Respipharm, alebo konkurenčným liekom obsahujúcim len APP. Pre neúplnosť týchto údajov (pozri ďalej) sa však nemohlo akceptovať odôvodnenie zahrnutia PMA do lieku.

Európsky liekopis (0062) povoľuje hladiny reziduálneho formaldehydu vyššie ako 0,5 g/l za predpokladu, že táto hladina sa preukáže ako bezpečná. Žiadateľ na základe štúdií skúmajúcich podávanie jednej dávky, opakovanej dávky a predávkovanie a terénneho použitia a na základe štúdií skúmajúcich bezpečnosť v prípade gravidných prasníc preukázal, že liek obsahujúci navrhnutý horný limit formaldehydu nevyvoláva významné nežiaduce reakcie. Keďže formaldehyd je uvedený v prílohe II nariadenia rady (EHS) č. 2377/90, ktorým sa stanovuje postup spoločenstva na určenie maximálnych limitov reziduí, akceptovalo sa, že pre ochranu verejného zdravia nie je potrebné stanoviť maximálny limit reziduí. Nezdá sa teda, že z podávania lieku obsahujúceho formaldehyd v navrhnutých hladinách by mohli vyplývať ďalšie výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s hladinami formaldehydu. Preto bolo schválené, že hladina formaldehydu v lieku je prijateľná.

Spočiatku vznikli výhrady v súvislosti s tým, či by zavedenie kontrolných parametrov počas výroby a pre konečný liek mohlo zabezpečiť dôslednosť výroby. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyvinul ďalšie testy na kontrolu hladín antigénu po inaktivácii. Tieto testy (modifikovaný aglutinačný test pre APP a test optickej hustoty pri 540 nm pre PMA) boli uznané, ale vynorili sa ďalšie otázky týkajúce sa spojitosti medzi počiatočnými hladinami antigénu pred inaktiváciou (CFU/ml pre všetky zložky), špecifikáciami po inaktivácii (MAT pre APP a OD540 nm pre PM) a testom sérologickej potencie. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil ďalšiu analýzu a overenie na podporu špecifikácií testu počas výroby lieku a pre konečný liek, ktoré by sa mohli považovať za adekvátne za predpokladu, že sa poskytne náležité vysvetlenie.

Je potrebné prediskutovať dve veci: po prvé, že v prípade sérotypu APP 11 nevznikol problém, a po druhé, keďže účinnosť zložky *P. multocida* je založená najmä na terénnych údajoch, nie sú dostupné žiadne informácie o presných špecifikáciách použitých šarží.

Čo sa týka skutočnosti, že v súvislosti so sérotypom APP 11 nevznikol žiadny problém, súčasťou názoru žiadateľa je, že v očkovacej látke sú zastúpené všetky tri skupiny Apx. Význam toxikogénnej skupiny podporuje konkrétna monografia (2008/1360), v ktorej sa uvádza (časť 2.2.2 Imunogenita), že „pre nasledujúci test bol vybraný problémový kmeň, aby sa zabezpečilo, že na označení bude uvedený každý toxín Ap vytvorený sérotypmi...”. S ohľadom na to, že sérotypy 9 a 11 patria do rovnakej toxikogénnej skupiny (1. skupina vytvárajúca Apx1 a Apx2) a sérotyp 2 patrí do 2. toxikogénnej skupiny vytvárajúcej Apx2 a Apx3, potom sa táto požiadavka európskeho liekopisu považuje za splnenú, a to na základe štúdií skúmajúcich sérotyp 2 a 9. Žiadateľ predložil podporné stanoviská Európskeho úradu pre kvalitu liekov (ďalej len „úrad EDQM“) a predsedu skupiny 15V, ktoré podporujú túto interpretáciu.

V súvislosti so spojitosťou s účinnosťou *P. multocida* bol žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby predložil ďalšie informácie o šaržiach očkovacej látky použitých v terénnych štúdiách a ďalšie objasnenie štúdií, čím by sa dostatočne zdôvodnil nárok na účinnosť zložky *P. multocida*. Predložené údaje sa nepovažovali za adekvátne na podporu nároku na účinnosť zložky

P. multocida (diskutuje sa ďalej) a spojitosť medzi parametrami výroby a účinnosťou PMA sa preto nemôže akceptovať.

Otázky účinnosti:

Uskutočnili sa konkrétne štúdie, v ktorých sa použil problémový sérotyp APP 11, a Španielsko preto požiadalo o potvrdenie účinnosti zložky APP 11. Poznamenalo sa, že v očkovacej látke sú zastúpené všetky tri toxikogénne skupiny Apx. Význam toxikogénnej skupiny podporuje konkrétna monografia (2008/1360), ktorá uvádza (časť 2.2.2 Imunogenita), že „pre nasledujúci test bol vybraný problémový kmeň, aby sa zabezpečilo, že na označení bude uvedený každý toxín Ap vytvorený sérotypmi...”. So zreteľom na to, že sérotypy 9 a 11 patria do rovnakej toxikogénnej skupiny (1. skupina vytvárajúca Apx1 a Apx2) a sérotyp 2 patrí do 2. toxikogénnej skupiny vytvárajúcej Apx2 a Apx3, potom sa táto požiadavka Európskeho liekopisu považuje za splnenú, a to na základe štúdií skúmajúcich sérotyp 2 a 9. Toto stanovisko podporili stanoviská, ktoré žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh získal od úradu EDQM a predsedu skupiny 15V.

Usudzuje sa, že európsky liekopis stanovuje na dokázanie účinnosti tieto zásadné požiadavky. Na základe interpretácie konkrétnej monografie, ktorú podporil úrad EDQM, sa usúdilo, že žiadateľ splnil uvedené požiadavky, pretože použil problémové kmene. Boli tiež predložené ďalšie informácie podporujúce blízky antigénový vzťah medzi sérotypom APP 9 a 11. So zreteľom na to, že APPM Respipharm spĺňa požiadavky Európskeho liekopisu na účinnosť, a na ďalšie údaje na podporu blízkeho antigénového vzťahu medzi sérotypmi APP 9 a 11, usudzuje sa, že požadovanie ďalších štúdií nie je odôvodnené. Tiež sa usudzuje, že so zreteľom na zachovanie zdravia zvierat, nie sú potrebné ďalšie štúdie skúmajúce sérotyp APP 11 a nemali by sa požadovať.

Pokiaľ ide o odôvodnenie zložky *P. multocida* v očkovacej látke, žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil terénne údaje zo štúdie zaoberajúcej sa dohľadom doplnené o bibliografické údaje, z ktorých vyplýva, že *P. multocida* spôsobuje časté koinfekcie s APP v prípade ošípaných s respiračným ochorením. Boli tiež predložené terénne údaje porovnávajúce klinický výsledok v prípade ošípaných s respiračným ochorením na farmách, kde sú súčasne prítomné APP a *P. multocida* a kde sa ošípané zaočkovali buď liekom APPM Respipharm, alebo konkurenčným liekom obsahujúcim len APP. Údaje sa zbierali niekoľko rokov (najmenej od roku 2004 do roku 2008) a celkovo zahŕňali 163 061 ošípaných, z ktorých 93 460 bolo zaočkovaných liekom APPM Respipharm, 37 541 bolo zaočkovaných očkovacou látkou APP bez *P. multocida* a 32 060 ošípaných nebolo zaočkovaných. Analýza skúmala frekvenciu mortality a konfiškácie pľúc pri porážke (ukazovateľ prítomnosti lézií) buď v dôsledku APP, alebo *P. multocida* v prípade ošípaných zaočkovaných liekom APPM Respipharm. Výbor prijal počas postupu konania odôvodnenie pre zahrnutie zložky *P. multocida* do očkovacej látky.

V poznámke k usmerneniu o požiadavkách pre kombinované veterinárne očkovacie látky² sa uvádza, že „vypustenie zložitých problémov je prijateľné len v zriedkavých prípadoch a musí byť dostatočne odôvodnené“, a v prílohe I k smernici 2001/82/ES v znení zmien a doplnení (Časť 4: Testy účinnosti, Terénne skúšky) sa tiež uvádza, že „ak účinnosť nemožno podporiť laboratórnymi skúšaniami, možno akceptovať vykonanie len skúšaní v teréne“. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh odôvodnil neprítomnosť konkrétnych štúdií skúmajúcich *P. multocida* tým, že existujú uznané ťažkosti pri uskutočnení zmysluplných štúdií. Bola tiež predložená publikovaná literatúra na podporu názoru, že sa *P. multocida* zúčastňuje na zhoršení ochorenia v dôsledku APP. Odôvodnenie žiadateľa/držiťľa povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa chýbajúcich konkrétnych štúdií sa v podstate akceptovalo. Výbor mal však veľké výhrady týkajúce sa kvality a platnosti terénnych štúdií predložených na podporu účinnosti *P. multocida*.

² Poznámka výboru CVMP k usmerneniu: Požiadavky pre kombinované veterinárne očkovacie látky – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>.

Vzhľadom na skutočnosť, že žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol podporiť účinnosť zložky *P. multocida* údajmi z terénu, žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby objasnil, či zvieratá zaočkované liekom APPM RespiPharm, konkurenčnou očkovacou látkou a nezaočkované kontroly boli ustajnené spolu na každom mieste, čo by mohlo umožniť platné porovnanie účinnosti príslušných očkovacích látok. Z poznámky k usmerneniu pre terénne skúšky s veterinárnymi očkovacími látkami³ vyplýva, že „prostredie, v ktorom sú tieto dve skupiny zvierat ustajnené, majú byť čo najekvivalentnejšie (t.j. rovnaká farma/chliev/šarža) alebo aspoň čo najpodobnejšie (napr. rovnaká farma/odlišný chliev/rovnaká šarža).“ Potvrdilo sa, že skupiny ošipovaných zaočkovaných rôznymi očkovacími látkami boli podľa protokolu štúdie ustajnené na rovnakej farme v rôznych halách (chlievoch), čo je prijateľné.

Vznikli výhrady týkajúce sa hodnotenia výsledkov, najmä ako sa mortalita a zabavenie pľúc definitívne priradili k organizmu *A. pleuropneumoniae* alebo *P. multocida*. To sa považovalo za dôležité, pretože patologické zmeny zapríčinené organizmom *P. multocida* nie sú špecifické pre infekciu týmto organizmom. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že diagnózu stanovili skúsení veterinárni lekári na základe predchádzajúcej klinickej anamnézy a v prípadoch mortality na základe zistení po smrti. Žiadateľ usudzuje, že patologické zmeny zistené v pľúcach sú odlišné v dôsledku organizmu *Actinobacillus pleuropneumoniae* v porovnaní s organizmom *Pasteurella multocida*. Takéto rozlíšenie je založené na identifikácii charakteristických lézií skúsenými veterinárnymi pracovníkmi na bitúnkoch. Hoci tieto lézie nie sú špecifické pre skúmaný patogén, predstavujú základ pre rozlíšenie špecifickosti lézií v dýchacej sústave, ktoré majú odlišnú patológiu a v sporných prípadoch ich podporuje bakteriálna izolácia. Frekvencia izolácií každého organizmu v prípade nezaočkovaných ošipovaných poskytna určitý náznak rozšírenia tohto činiteľa na mieste v spojitosti so skúsenosťami z patológie a mohla by sa považovať za určitú podporu procesu klasifikácie.

Vznikla tiež potreba objasniť význam šarže (šarží) očkovacej látky APPM RespiPharm použitej v terénnych štúdiách. Najmä žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal objasniť, do akej miery by sa mali považovať za také, ktoré spĺňajú kritériá minimálnej potencie pre *P. multocida*. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil informácie o obsahu antigénu v šaržiach očkovacej látky použitej v terénnych štúdiách. Niektoré terénne údaje, ktoré predložil žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh, potvrdili, že hladiny antigénu v týchto štúdiách boli na úrovni minimálnych navrhnutých hladín antigénu pre liek alebo boli nižšie. V týchto konkrétnych štúdiách však bola sérologická reakcia indukovaná, ale korelácia medzi účinnosťou (klinické príznaky) a potenciou sa nemohla preukázať. Čo sa týka terénnej štúdie zaoberajúcej sa dohľadom, žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol ďalšie údaje o použitých šaržiach, ktoré boli omylom vynechané. Podľa predložených údajov boli použité len šarže, ktoré mali vyššiu potenciu, ako je minimálna potencia.

Vzhľadom na skutočnosť, že žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh chcel dokázať účinnosť zložky PMA porovnaním účinnosti lieku APPM RespiPharm a porovnávacích liekov, vznikla potreba objasniť zloženie druhej očkovacej látky (obsahujúcej len *A. pleuropneumoniae*). Požadovalo sa najmä potvrdiť, že táto očkovacia látka zahŕňa celý rozsah toxínov Apx. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh objasnil zloženie ďalších porovnávacích liekov a potvrdil, že sa podávali podľa odporúčanej schémy. Preukázalo sa, že všetky porovnávacie lieky obsahujú rovnaký rozsah antigénov Apx ako súčasný liek, a preto by sa porovnanie malo odôvodniť na tomto podklade.

³ Poznámka výboru CVMP k usmerneniu: Terénne skúšky s veterinárnymi očkovacími látkami – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>.

Neboli uvedené žiadne podrobné informácie o použitých štatistických metódach ani úplné hlásenia z terénnych skúšok. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil požadované vysvetlenie, ktoré potvrdilo štatistickú analýzu, ktorá sa použila. Boli tiež predložené hlásenia z terénnych štúdií. Hoci tieto hlásenia poskytli podrobnejšie informácie, ako boli predtým dostupné, nestačili na potvrdenie platnosti štúdií na účely podpory nároku na účinnosť *P. multocida*. Výbor poznamenal, že nesúladi s požiadavkami dobrej klinickej praxe podstatne oslabil obsah štúdie zaoberajúcej sa dohľadom. Napriek výhradám výboru týkajúcim sa nedostatkov v štúdiách sa tiež poznamenalo, že žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil údaje na podporu požadovaného nástupu a trvania ochrany pre *P. multocida*.

Hlavný bod zamietnutia sa týkal nedostatku dôkazov na podporu účinnosti zložky *P. multocida*. Terénne údaje boli neúplné a nebolo jasné, či prítomnosť PMA v očkovacej látke má nejaký konkrétny prínos. To podporil najmä názor, že akýkoľvek možný prínos by sa mohol pripísať zníženiu výskytu ochorenia spôsobeného primárnym činiteľom (*A. pleuropneumoniae*) v dôsledku zaočkovania proti APP, keďže *P. multocida* spôsobuje sekundárnu infekciu. S ohľadom na to výbor dospel k záveru, že účinnosť zložky *P. multocida*, sérotyp A, sa dostatočne nepreukázala a pre neprítomnosť akéhokoľvek dokázaného prínosu musí byť teda akákoľvek analýza prínosu a rizika nevyhnutne negatívna.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA VYDAŤ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH A DOČASNÉHO ZRUŠENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Keďže:

- výbor CVMP usúdil, že v údajoch, ktoré žiadateľ predložil na podporu účinnosti zložky *Pasteurella multocida*, sérotyp A, sú významné nedostatky,
- výbor CVMP usúdil, že tieto nedostatky sú také, že sa usudzuje, že na podporu účinnosti zložky *P. multocida*, sérotyp A, neboli predložené žiadne údaje,
- výbor CVMP ďalej usúdil, že vzhľadom na to, že sa nedokázal žiadny prínos tejto zložky, analýza prínosu a rizík pre zložku *P. multocida*, sérotyp A, musí byť negatívna, a preto predstavuje neprijateľné závažné riziko pre zdravie ľudí a zvierat alebo pre životné prostredie,

výbor CVMP odporučil zamietnutie vydať povolenia na uvedenie na trh a dočasné zrušenie existujúceho povolenia na uvedenie na trh.

Podmienky pre odvolanie dočasného zrušenia sú uvedené v prílohe III.

PRÍLOHA III

PODMIENKY PRE ODVOLANIE DOČASNÉHO ZRUŠENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Vnútroštátny kompetentný úrad referenčného členského štátu zabezpečí, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil tieto podmienky:

Účinnosť zložky *P. multocida* by sa mala preukázať na základe predloženia vhodných kontrolovaných štúdií, ktoré by jasne dokázali, že prítomnosť PMA v očkovacej látke má konkrétny prínos. Na základe testu potencie pre *P. multocida* by sa mali rozlíšiť potentné a subpotentné šarže.