

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA ZA UPORABO
V VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST, POTI UPORABE ZDRAVILA,
KARENC IN PREDLAGATELJEV/IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerek	Karenca
Slovaška ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaška	APPM Respipharm	Suspenzija za injiciranje	Sevi <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , ki tvorijo toksine Apx I, ApxII in ApxIII: <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 $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Povprečni titer aglutinacijskih protiteles po cepljenju kuncev	Prašiči	Intramuskularno, globoko v vratno mišico. <u>Breje svinje:</u> Osnovno cepljenje: Prvo injiciranje 4–5 tednov pred pričakovano kotitvijo Drugo injiciranje najmanj 2 tedna pred pričakovano kotitvijo Poživitveni odmerek: eno injiciranje 2–3 tedne pred pričakovano kotitvijo <u>Odstavljeni prašički:</u> Prvo injiciranje: pri starosti 6–8 tednov Ponovno cepljenje: po 14–21 dneh.	<u>Breje svinje:</u> Odmerek cepiva: 3 ml <u>Odstavljeni prašički:</u> Odmerek cepiva: 2 ml.	Nič dni

¹ Dovoljenje za promet z zdravilom odobreno

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerek	Karenca
Španija	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaška	APPM Respipharm	Suspenzija za injiciranje	Sevi <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , ki tvorijo toksine Apx I, ApxII in ApxIII: <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 $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Povprečni titer aglutinacijskih protiteles po cepljenju kuncev	Prašiči	Intramuskularno, globoko v vratno mišico. <u>Breje svinje:</u> Osnovno cepljenje: Prvo injiciranje 4–5 tednov pred pričakovano kotitvijo Drugo injiciranje najmanj 2 tedna pred pričakovano kotitvijo Poživitveni odmerek: eno injiciranje 2–3 tedne pred pričakovano kotitvijo <u>Odstavljeni prašički:</u> Prvo injiciranje: pri starosti 6–8 tednov Ponovno cepljenje: po 14–21 dneh. .	<u>Breje svinje:</u> Odmerek cepiva: 3 ml <u>Odstavljeni prašički:</u> Odmerek cepiva: 2 ml.	Nič dni

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerek	Karenca
Poljska	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovaška	APPM Respipharm	Suspenzija za injiciranje	Sevi <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , ki tvorijo toksine Apx I, ApxII in ApxIII: <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 $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Povprečni titer aglutinacijskih protiteles po cepljenju kuncev	Prašiči	Intramuskularno, globoko v vratno mišico. <u>Breje svinje:</u> Osnovno cepljenje: Prvo injiciranje 4–5 tednov pred pričakovano kotitvijo Drugo injiciranje najmanj 2 tedna pred pričakovano kotitvijo Poživitveni odmerek: eno injiciranje 2–3 tedne pred pričakovano kotitvijo <u>Odstavljeni prašički:</u> Prvo injiciranje: pri starosti 6–8 tednov Ponovno cepljenje: po 14–21 dneh.	<u>Breje svinje:</u> Odmerek cepiva: 3 ml <u>Odstavljeni prašički:</u> Odmerek cepiva: 2 ml.	Nič dni

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV ODOBRITEVE
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZADRŽANJE OBSTOJEČEGA
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA APPM RESPIPHARM

1. Uvod

Zdravilo APPM Respipharm je večkomponentno, s formaldehidom inaktivirano bakterijsko cepivo s celimi celicami, ki vsebuje tri seve *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotipe 2, 9 in 11) in en sev *Pasteurella multocida* (serotip A) ter aluminijev hidroksid v gelu kot adjuvans.

Zdravilo je indicirano za uporabo pri prašičih (svinjah in odstavljenih prašičkih) od 6. tedna starosti za sprožitev aktivne imunizacije svinj in prašičkov proti plevropnevmoniji, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ter proti sekundarni okužbi s *Pasteurella multocida*. Navedeno je, da imunost nastopi v 14 dneh in traja 6 mesecev.

Cepivo se daje z dvema intramuskularnima injekcijama, med katerima je presledek 2–3 tednov. Za imunizacijo svinj je treba prvi odmerek (3 ml) dati 4–5 tednov pred pričakovano kotitvijo, drugo injekcijo (3 ml) pa najmanj 2 tedna pred pričakovano kotitvijo. Za imunizacijo prašičkov je treba prvi odmerek (2 ml) dati pri starosti 6–8 tednov, ki mu sledi drugi odmerek (2 ml) 14–21 dni pozneje.

Zdravilo je bilo 7 let odobreno v referenčni državi članici (Slovaški). Ta napotitveni postopek sledi vlogi za medsebojno priznavanje zdravila na Poljskem in v Španiji. Ob koncu faze vrednotenja v postopku je bila zadevna država članica Poljska pripravljena odobriti dovoljenje. Španija pa je ugovarjala, kar je sprožilo ta napotitveni postopek, saj je menila, da lahko odobritev tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini predstavlja možno resno tveganje za javno zdravje ljudi, živali in okolje na osnovi zadržkov glede kakovosti in učinkovitosti.

Na kratko: do zadržkov je prišlo, ker sestava serotipov *Actinobacillus pleuropneumoniae* v cepivu (2, 9 in 11) ne temelji na epizoološki situaciji v Španiji, kjer so najpogostejši serotipi 2, 4 in 7. Poleg tega je Španija menila, da ni bila predložena ustrezna utemeljitev vključitve posameznih serotipov *A. pleuropneumoniae* in *P. multocida* v isto cepivo. Poleg teh vprašanj glede kakovosti je Španija menila, da so dovoljene ravni preostanka formaldehida previsoke. Glede zadržkov v zvezi s korelacijo med serološkim odzivom proti *P. multocida* in zaščito Španija meni, da zaradi odsotnosti korelacije ni dokaza za korelacijo med serijskim preskusom učinkovitosti pri kuncih in učinkovitostjo pri prašičih za ta antigen. Posledično so se pojavili zadržki glede zagotovitve doslednosti med serijami.

Zadržki glede učinkovitosti komponente *A. pleuropneumoniae* so se pojavili, ker ni niti potrditve prisotnosti toksinov Apx v končnem zdravilu niti specifičnih izzivnih študij z APP serotipa 11. Poleg tega je bilo izraženo mnenje, da terenske študije niso bile zadostne in ni bilo neposredne potrditve prisotnosti APP ali ustreznega spremljanja kliničnih znakov ali drugih parametrov učinkovitosti. Za posebno slabost se je štelo pomanjkanje prepričljivih podatkov v podporo učinkovitosti komponente *P. multocida*.

2. Vrednotenje vprašanj glede kakovosti in učinkovitosti

Vprašanja glede kakovosti:

Predlagatelj je predložil podatke, ki potrjujejo, da so serotipi APP, ki jih vsebuje zdravilo, prisotni v vpletenih državah članicah. Poleg tega je predstavil argumente, ki podpirajo pomen toksinov Apx kot pomembnih antigenov pri posredovanju zaščite, kar podpirajo zahteve specifične monografije Ph. Eur. (2008/1360). Toksini Apx, ki jih vsebuje zdravilo (Apx I, Apx II in Apx III), so primerni za zagotavljanje zaščite proti serotipom, ki so prisotni v državah članicah, kjer naj bi se zdravilo uporabljalo. Zaradi tega je bilo sklenjeno, da so serotipi APP v zdravilu pomembni, zato je bila vključitev komponent APP v cepivo ustrezno utemeljena.

Predlagatelj je predložil terenske podatke, dopolnjene z bibliografskimi podatki, za prikaz, da *P. multocida* povzroča pogoste okužbe sočasno z APP pri prašičih z boleznimi dihal. Poleg tega so bili predloženi terenski podatki za primerjavo kliničnega izida pri prašičih z boleznijo dihal na kmetijah, kjer sta bila sočasno prisotna APP in *P. multocida*, in prašičih, ki so bili cepljeni bodisi s cepivom APPM Respipharm ali konkurenčnim cepivom, ki vsebuje le APP. Vendar z vidika pomanjkljivosti teh podatkov (glejte nadaljevanje) utemeljitve za vključitev PMA v cepivo ni bilo mogoče sprejeti.

Ph. Eur. (0062) dovoljuje ravni preostanka formaldehida nad 0,5 g/L pod pogojem, da je ta raven dokazano varna. Predlagatelj je dokazal, da zdravilo, ki je vsebovalo predlagano zgornjo mejno vrednost formaldehida, ni sprožilo pomembnih neželenih učinkov v študijah enkratnega, ponovljenega in prekomernega odmerjanja, med terensko uporabo ali v študijah varnosti pri brejih svinjah. Ker je formaldehid naveden v Dodatku II Uredbe Sveta o MRL (EGS) št. 2377/90, je bilo sprejeto, da za zaščito javnega zdravja ni potrebno določiti največje mejne vrednosti ostankov. Posledično je videti, da ni drugih varnostnih zadržkov glede ravni formaldehida, ki bi lahko nastali pri dajanju zdravila, ki vsebuje formaldehid v predlaganih ravneh. Zaradi tega je bilo doseženo soglasje, da je raven formaldehida v zdravilu sprejemljiva.

Obstajali so začetni zadržki v zvezi z zagotavljanjem doslednosti izdelave s kontrolnimi parametri, ki so vzpostavljeni pri izdelavi in v končnem zdravilu. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razvil dodatne medprocesne preskuse za nadzor ravni antigena po inaktivaciji. Ti preskusi (modificiran aglutinacijski preskus za APP in optična gostota pri 540 nm za PMA) so bili potrjeni, vendar so bila postavljena dodatna vprašanja o povezavi med začetnimi ravnmi antigena pred inaktivacijo (CFU/ml za vse komponente), specifikacijami po inaktivaciji (modificiran aglutinacijski preskus za APP in optična gostota pri 540 nm za PM) ter serološkim preskusom učinkovitosti. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je opravil dodatno analizo in potrditev v podporo specifikacijam medprocesnih preskusov in preskusov končnega zdravila, ki se lahko šteje za zadostno ob upoštevanju, da so bile nekatere točke ustrezno pojasnjene.

Podrobno razpravo zahtevata dve točki. Prvič, ni bil opravljen izzivni preskus z APP serotipa 11. Drugič, ker učinkovitost komponente *P. multocida* v glavnem temelji na terenskih podatkih, ni podatkov o natančnih specifikacijah za uporabljene serije.

Del predlagateljevega stališča v zvezi z odsotnostjo izzivnega preskusa z APP serotipa 11 je, da so v cepivu zastopane vse tri skupine Apx. Pomen toksigenske skupine podpira specifična monografija (2008/1360), ki določa (razdelek 2.2.2 Imunogenost), da „Stimulacijski sev za v nadaljevanju opisani preskus se izbere tako, da se zagotovi stimulacija z vsemi toksini Ap, ki jih tvorijo serotipi, navedeni na označevanju...“. Glede na to, da serotipa 9 in 11 spadata v isto toksigensko skupino (skupina 1, ki tvori Apx1 in Apx2), serotip 2 pa v toksigensko skupino 2, ki tvori Apx2 in Apx3, se ta zahteva Ph. Eur. šteje za izpolnjeno z izzivnimi študijami s serotipoma 2 in 9. Predlagatelj je v podporo predložil mnenji Evropskega direktorata za kakovost zdravil in predsednika skupine 15V, ki podpirata to interpretacijo.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil glede povezave z učinkovitostjo komponente *P. multocida* naprošen, da predloži dodatne podatke o serijah cepiva, ki so bile uporabljene v terenskih študijah, ter dodatno pojasnilo o podrobnostih študije, ki so zadostovale za utemeljitev trditve o učinkovitosti komponente *P. multocida*. Predloženi podatki se niso šteli za zadostne za podporo trditve glede komponente *P. multocida* (razprava v nadaljevanju), zato povezava med parametri izdelave in učinkovitostjo komponente PMA ni bila sprejeta.

Vprašanja glede učinkovitosti:

Specifične izzivne študije z APP serotipa 11 niso bile opravljene, zato je Španija zahtevala potrditev učinkovitosti komponente APP 11. Izpostavljeno je bilo, da so v cepivu zastopane vse tri toksigenske skupine Apx. Pomen toksigenske skupine podpira specifična monografija (2008/1360), ki določa (razdelek 2.2.2 Imunogenost), da „Stimulacijski sev za v nadaljevanju opisani preskus se izbere tako, da se zagotovi stimulacija z vsemi toksini Ap, ki jih tvorijo serotipi, navedeni na označevanju...“. Glede na to, da serotipa 9 in 11 spadata v isto toksigensko skupino (skupina 1, ki tvori Apx1 in Apx2), serotip 2 pa v toksigensko skupino 2, ki tvori Apx2 in Apx3, se šteje ta zahteva Ph. Eur. za izpolnjeno z izzivnimi študijami s serotipoma 2 in 9. To mnenje podpirata mnenji, ki jih je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pridobil od Evropskega direktorata za kakovost zdravil in predsednika skupine 15V.

Šteje se, da so osnovne zahteve za dokaz učinkovitosti določene v Ph. Eur. Na podlagi interpretacije specifične monografije, ki jo podpira Evropski direktorat za kakovost zdravil, se šteje, da je predlagatelj izpolnil te zahteve z uporabljenimi stimulacijskimi sevi. Predloženi so bili tudi dodatni podatki v podporo ozki antigenski sorodnosti med APP serotipa 9 in 11. Zato se z vidika dejstva, da je zdravilo APPM Respipharm izpolnilo zahteve glede učinkovitosti iz Ph. Eur., in ob upoštevanju dodatnih podatkov v podporo ozki antigenski sorodnosti med APP serotipa 9 in 11 šteje, da zahteva po dodatnih izzivnih študijah ni utemeljena. Poleg tega se šteje, da so z vidika dobrobiti živali dodatne študije z APP serotipa 11 nepotrebne in naj se ne zahtevajo.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v zvezi z utemeljitvijo komponente *P. multocida* v cepivu predložil terenske podatke iz študije spremljanja organizma, dopolnjene z bibliografskimi podatki, za prikaz, da *P. multocida* povzroča pogoste okužbe sočasno z APP pri prašičih z boleznimi dihal. Poleg tega so bili zbrani terenski podatki za primerjavo kliničnega izida pri prašičih z boleznijo dihal na kmetijah, kjer sta bila sočasno prisotna APP in *P. multocida*, in prašičih, ki so bili cepljeni bodisi s cepivom APPM Respipharm ali konkurenčnim cepivom, ki vsebuje le APP. V podatke, zbrane v več letih (vsaj v obdobju 2004–2008), je vključenih skupno 163 061 prašičev, od tega 93 460 cepljenih s cepivom APPM Respipharm, 37 541 cepljenih s cepivom APP brez komponente *P. multocida* in 32 060 necepljenih prašičev. V analizi so pregledali smrtnost in pogostnost zaplemb pljuč pri zakolu (ki so kazale prisotnost lezij) zaradi APP ali *P. multocida* pri prašičih, cepljenih s cepivom APPM Respipharm. Odbor je med napotitvenim postopkom sprejel utemeljitev vključitve komponente *P. multocida* v cepivo.

Zahteve Navodil glede kombiniranih cepiv za uporabo v veterinarski medicini² določajo naslednje: „Opustitev izzivnih preskusov je sprejemljiva le v redkih primerih in mora biti popolnoma utemeljena.“. Poleg tega pa Dodatek I k Direktivi 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena (4. del: Preskusi učinkovitosti, Preskušanja na terenu), določa naslednje: „Če laboratorijski preskusi ne dokazujejo učinkovitosti, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.“. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je utemeljil odsotnost specifičnih izzivnih študij s *P. multocida*, ker obstajajo priznane težave pri izvedbi pomenljivih izzivnih študij. Poleg tega je bila predložena objavljena literatura v podporo mnenju, da je bakterija *P. multocida* vpletena v poslabšanje bolezni, ki jo povzroča APP. Načeloma je bila utemeljitev predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede odsotnosti specifičnih izzivnih študij sprejeta. Vendar je imel Odbor pomembne zadržke glede kakovosti in veljavnosti terenskih študij, ki so bile predložene v podporo učinkovitosti komponente *P. multocida*.

² Navodilo CVMP: Zahteve za kombinirana cepiva za uporabo v veterinarski medicini – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

Ker je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal podporo učinkovitosti komponente *P. multocida* s terenskimi podatki, je bil naprošen, da pojasni, ali so bile živali, cepljene s cepivom APPM Respipharm, konkurenčnim cepivom, in necepljene živali na vsaki lokaciji nastanjene skupaj, kar bi omogočilo veljavno primerjavo učinkovitosti cepiv. Navodila o terenskih preskušanjih s cepivi za uporabo v veterinarski medicini³ določajo: „Okolje, v katerem sta nastanjeni obe skupini živali, mora biti čimbolj enakovredno (tj. ista kmetija/hlev/serija) ali vsaj čimbolj podobno (npr. ista kmetija/drug hlev/ista serija).“ Potrjeno je bilo, da so bile po protokolu študije skupine prašičev, ki so bile cepljene z različnimi cepivi, nastanjene na isti kmetiji v različnih halah (hlevih), kar je sprejemljivo.

Izraženi so bili zadržki o vrednotenju rezultatov, zlasti o gotovosti pripisa smrtnosti in pljučnih zapletov bakterijama *A. pleuropneumoniae*, ali *P. multocida*. To se je štelo za pomembno, saj patološke spremembe, ki jih povzroča *P. multocida*, niso specifične za okužbo s tem organizmom. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da so diagnoze postavljali izkušeni veterinarji na podlagi klinične anamneze in ugotovitev obdukcij v primeru smrti živali. Predlagatelj meni, da se patološke spremembe zaradi *Actinobacillus pleuropneumoniae* v pljučih razlikujejo od sprememb zaradi *Pasteurella multocida*. Ta razlika temelji na identifikaciji značilnih lezij s strani izkušenih veterinarjev v klavnicah. Čeprav te lezije niso specifične za zadevne patogene, predstavljajo podlago za razlikovanje v smislu specifičnosti lezij v dihalih, ki imajo različno patologijo. V primeru dvoma pa se izvede osamitev bakterij. Pogostnost osamitev posameznega organizma pri necepljenih prašičih do neke mere kaže lokalno pogostnost povzročitelja. Ta pogostnost se lahko v povezavi z izkušnjami v patologiji lahko šteje za določeno podporo v postopku razvrščanja.

Poleg tega je obstajala potreba po pojasnitvi pomena serije (serij) cepiva APPM Respipharm, uporabljenih v terenskih študijah. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bi zlasti moral pojasniti, v kakšnem obsegu se lahko šteje, da izpolnjujejo merila najmanjše učinkovitosti proti *P. multocida*. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o vsebnosti antigena v serijah cepiva, uporabljenih v terenskih študijah. Nekateri terenski podatki, ki jih predložil predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so potrdili, da so ravni antigena v teh študijah na ravneh ali pod ravnmi antigena, predlaganimi v minimalnih zahtevah za zdravilo. V omenjenih študijah so spodbudili seroloških odziv, vendar korelacije med učinkovitostjo (kliničnimi znaki) in jakostjo ni bilo možno dokazati. V zvezi s terensko študijo spremljanja organizmov je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil dodatne podatke o uporabljenih serijah, ki so bili pomotoma izpuščeni. Predloženi podatki kažejo, da so bile uporabljene le serije nad najmanjšo jakostjo.

Ob upoštevanju dejstva, da je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom nameraval dokazati učinkovitost komponente PMA s primerjavo učinkovitosti cepiva APPM Respipharm in primerjalnih cepiv, je bilo potrebno pojasniti sestave drugega cepiva (ki vsebuje le *A. pleuropneumoniae*). Še posebej je bila zahtevana potrditev, da to cepivo pokriva celoten razpon toksinov Apx. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil sestavo primerjalnih cepiv ter potrdil, da so bila cepiva uporabljena po priporočenem režimu. Dokazano je bilo, da vsa primerjalna cepiva vsebujejo enak razpon antigenov Apx kot zadevno cepivo, zato je na podlagi tega mogoča utemeljitev primerjave.

Predložene niso bile niti podrobnosti o uporabljenih statističnih metodah niti popolna poročila o terenskih preskušanjih. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil zahtevana pojasnila, ki so potrdila, da je bila statistična analiza opravljena. Poleg tega so bila predložena poročila o terenskih študijah. Čeprav so ta dala podrobnejše podatke od tistih, dostopnih pred tem, pa niso bila zadostna za potrditev veljavnosti študij za podporo trditve o učinkovitosti komponente *P. multocida*. Odbor je izpostavil, da neskladnost z zahtevami GCP v osnovi zmanjša jakost vsebine študije spremljanja organizmov. Kljub zadržkom Odbora glede pomanjkljivosti študij je bilo izpostavljeno tudi, da predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil podatkov v podporo zatrdjanega nastopa in trajanja zaščite proti *P. multocida*.

³ Navodilo CVMP: Terenska preskušanja s cepivi za uporabo v veterinarski medicini – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Poglavitna točka zavrnitve se je nanašala na pomanjkanje dokazov v podporo učinkovitosti komponente *P. multocida*. Terenski podatki so bili pomanjkljivi in ni bilo jasno, ali ima prisotnost PMA v cepivu specifičen koristen učinek. To delno podpira mnenje, da je *P. multocida* povzročitelj sekundarnih okužb in bi se lahko vsi možni koristni učinki enako verjetno pripisali zmanjšanju pojavnosti bolezni, povzročene s primarnim povzročiteljem (*A. pleuropneumoniae*), ki jo zagotovimo s cepljenjem proti APP. Glede na ta dejstva je Odbor zaključil, da učinkovitost komponente *P. multocida* serotipa A ni bila zadostno dokazana, zato mora biti v odsotnosti dokazanih koristi vsaka analiza tveganja in koristnih učinkov obvezno negativna.

PODLAGA ZA ZAVRNITEV ODOBRITEV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZADRŽANJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je menil, da obstajajo pomembne pomanjkljivosti v podatkih, ki jih je predlagatelj predložil v podporo učinkovitosti komponente *Pasteurella multocida* serotipa A.
- CVMP šteje, da je posledica teh pomanjkljivosti, da ni predloženih podatkov v podporo učinkovitosti komponente *P. multocida* serotipa A.
- Posledično CVMP meni, da je zaradi odsotnosti dokazanih koristi analiza tveganja in koristnih učinkov komponente *P. multocida* serotipa A negativna, ker predstavlja nesprejemljivo resno tveganje za zdravje ljudi in živali ter okolje.

CVMP je priporočil zavrnitev odobritve dovoljenj za promet z zdravilom ter zadržanje obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom.

Pogoji za preklic zadržanja so določeni v Dodatku III.

DODATEK III

POGOJI ZA PREKLIC ZADRŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organ referenčne države članice zagotovi, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednje pogoje:

Treba je dokazati učinkovitost komponente *P. multocida* z zagotovitvijo primerno nadzorovanih študij, ki jasno kažejo specifične koristne učinke prisotnosti PMA v cepivu. Preskus učinkovitosti za komponento *P. multocida* mora dokazati razlike med serijami s primerno in manj primerno učinkovitostjo.