

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORM, DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS
STYRKA, DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT, KARENSTID OCH
SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Republiken Slovakien ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektionsvätska, suspension	Stammar av <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> som producerar Apx I-, ApxII- och ApxIII-toxiner. <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 ≥ 4,8 log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 ≥ 5,2 log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 ≥ 4,9 log₂ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A ≥ 2,1 log₂ (*) (*) Medeltiter för agglutinerande antikroppar hos kaniner efter vaccination	Svin	Intramuskulärt, djupt i halsmuskeln <u>Dräktiga suggor:</u> Primärvaccination: första injektionen 4-5 veckor före förväntad födsel Sekundärinjektionen minst 2 veckor före förväntad födsel Boosterinjektion: en injektion 2-3 veckor före varje födsel <u>Avvanda kulingar:</u> Första injektionen: vid åldern 6-8 veckor Revaccinering: efter 14-21 dagar:	<u>Dräktiga suggor:</u> Vaccindos: 3 ml <u>Avvanda kulingar:</u> Vaccindos: 2 ml	0 dagar

¹ Godkännande för försäljning beviljat

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Spanien	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektionsvätska, suspension	Stammar av <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> som producerar Apx I-, ApxII- och ApxIII-toxiner. <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 ≥4,8 log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 ≥5,2 log₂ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 ≥4,9 log₂ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A ≥ 2,1 log₂ (*) (*) Medeltiter för agglutinerande antikroppar efter vaccination hos kaniner	Svin	Intramuskulärt, djupt i halsmuskeln <u>Dräktiga suggor:</u> Primärvaccination: första injektionen 4-5 veckor före förväntad födsel Sekundärinjektionen minst 2 veckor före förväntad födsel Boosterinjektion: en injektion 2-3 veckor före varje födsel <u>Avvanda kultingar:</u> Första injektionen: vid åldern 6-8 veckor Revaccinering: efter 14-21 dagar:	<u>Dräktiga suggor:</u> Vaccindos: 3 ml <u>Avvanda kultingar:</u> Vaccindos: 2 ml	0 dagar

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Polen	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovak Republic	APPM Respipharm	Injektionsvätska, suspension	Stammar av <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> som producerar Apx I-, ApxII- och ApxIII-toxiner. <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyp 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotyp A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Medeltiter för agglutinerande antikroppar efter vaccination hos kaniner	Svin	Intramuskulärt, djupt i halsmuskeln <u>Dräktiga suggor:</u> Primärvaccination: första injektionen 4-5 veckor före förväntad födsel Sekundärinjektionen minst 2 veckor före förväntad födsel Boosterinjektion: en injektion 2-3 veckor före varje födsel <u>Avvanda kultingar:</u> Första injektionen: vid åldern 6-8 veckor Revaccinering: efter 14-21 dagar:	<u>Dräktiga suggor:</u> Vaccindos: 3 ml <u>Avvanda kultingar:</u> Vaccindos: 2 ml	0 dagar

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL VÄGRAN ATT BEVILJA
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH TILL TILLFÄLLIGT
ÅTERKALLANDE AV BEFINTLIGT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV APPM RESPIPHARM

1. Inledning

APPM RespiPharm är ett flerkomponentsvaccin med hela bakterieceller inaktiverade med formaldehyd som innehåller stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotyperna 2, 9 och 11) och en stam av *Pasteurella multocida* (serotyp A) och inkluderar aluminiumhydroxidgel som adjuvans.

Läkemedlet är indicerat för användning på svin (suggor och avvanda kulingar) från 6 veckors ålder och är avsett att inducera aktiv immunisering av suggor och kulingar mot pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* och mot sekundärinfektion med *Pasteurella multocida*. Det anges att immuniteten uppnås efter 14 dagar och att den varar i 6 månader.

Vaccinet administreras genom två intramuskulära injektioner med 2-3 veckors mellanrum. Vid immunisering av suggor ska den första dosen (3 ml) ges 4-5 veckor före förväntad nedkomst och den andra injektionen (3 ml) minst 2 veckor före förväntad nedkomst. Vid immunisering av kulingar ska den första dosen (2 ml) ges vid åldern 6-8 veckor, följd av en andra dos (2 ml) 14-21 dagar senare.

Läkemedlet har varit godkänt i referensmedlemsstaten (Republiken Slovakien) i 7 år. Denna hänskjutning är en följd av en ansökan om ömsesidigt godkännande av läkemedlet i Polen och Spanien. Efter förfarandets bedömningsfas var den berörda medlemsstaten Polen beredd att bevilja ett godkännande. Spanien reste invändningar som har lett till detta hänskjutningsförfarande eftersom man ansåg att godkännandet av detta veterinärmedicinska läkemedel kan utgöra en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön på grund av betänkligheter som rör läkemedlets kvalitet och effekt.

I korthet restes invändningar mot att sammansättningen av *Actinobacillus pleuropneumoniae*-serotyperna i vaccinet (2, 9 och 11) inte var baserad på den epizootiska situationen i Spanien, där de vanligast förekommande serotyperna är 2, 4 och 7. Dessutom ansåg Spanien att ingen tillräcklig motivering hade tillhandahållits för att inkludera olika serotyper av *A. pleuropneumoniae* och *P. multocida* i samma vaccin. Utöver dessa synpunkter på kvaliteten ansåg Spanien dessutom att den tillåtna restmängden av formaldehyd var alltför hög. På grund av betänkligheter som gäller sambandet mellan det serologiska svaret mot *P. multocida* och skyddet anser Spanien att det på grund av det bristande sambandet inte heller finns något bevisat samband för detta antigen mellan resultaten av batchtestet på kaniner och effekten hos svin. Följaktligen förelåg betänkligheter om att enhetligheten mellan batcher inte kunde garanteras.

Betänkligheterna gällande effekten av *A. pleuropneumoniae* rörde avsaknaden av bekräftelse på Apx-toxiner i det färdiga vaccinet och frånvaron av specifika provokationsstudier med APP serotyp 11. Dessutom ansågs det att fältstudierna var otillräckliga och inte gav någon direkt bekräftelse på förekomst av APP eller lämplig övervakning av kliniska symtom eller andra effektparametrar. Avsaknaden av övertygande data som stödjer effekten av *P. multocida* ansågs vara en särskild svaghet.

2. Bedömning av kvalitets- och effektfrågor

Kvalitet:

Den sökande har tillhandahållit data som bekräftar att de APP-serotyper som ingår i vaccinet finns i de berörda medlemsstaterna. Dessutom har en argumentation lagts fram som stödjer betydelsen av Apx-toxiner som viktiga antigener som medierar skydd, vilket också stöds av kraven i den specifika monografin (2008/1360) i Europeiska farmakopén. De Apx-toxiner som ingår i vaccinet (Apx I, Apx II och Apx III) lämpar sig för att ge skydd mot de serotyper som finns i de medlemsstater där vaccinet är avsett att användas. Följaktligen enades man om att APP-serotyperna i vaccinet är relevanta och att det därmed var tillräckligt motiverat att inkludera APP-komponenterna i vaccinet.

Den sökande tillhandahöll fältdata kompletterade med litteratordata som stöd för att *P. multocida* orsakar frekventa saminfektioner med APP hos svin med luftvägssjukdom. Dessutom presenterades fältdata från jämförelser mellan det kliniska utfallet hos svin med luftvägssjukdomar på gårdar där både APP och *P. multocida* finns närvarande samtidigt som har vaccinerats med antingen APPM RespiPharm eller ett konkurrerande vaccin med endast APP. Med tanke på bristfälligheten hos dessa data (se nedan) kan motiveringen för att inkludera PMA i vaccinet dock inte godtas.

Europeiska farmakopén (0062) tillåter restmängder av formaldehyd över 0,5 g/l, förutsatt att halten har visats vara säker. Den sökande har visat att vaccin som innehåller en formaldehydhalt som motsvarar den föreslagna övre gränsen inte har gett upphov till några påtagliga biverkningar vare sig vid studier av enstaka och upprepad dosering och av överdosering eller under fältanvändning och inte heller vid säkerhetsstudier med dräktiga svin. Eftersom formaldehyd ingår i förteckningen i bilaga II till rådets förordning (EEG) nr 2377/90 om gränsvärden för högsta tillåtna restmängder har det godtagits att det inte är nödvändigt av hänsyn till folkhälsan att fastställa något gränsvärde för högsta tillåtna restmängd. Följaktligen förefaller det inte heller föreligga några ytterligare säkerhetsbetänkligheter när det gäller de halter av formaldehyd som uppkommer genom administrering av en formaldehydinnehållande produkt vid de föreslagna halterna. Därför enades man om att formaldehydmängden i vaccinet är godtagbar.

Initialt hade betänkligheter funnits som gällde huruvida de kontrollparametrar som används vid framställning av vaccinet och för det färdiga vaccinet kunde säkerställa enhetligheten i tillverkningen. Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning hade utvecklat kompletterande processtester för att kontrollera antigenhalterna efter inaktivering. Dessa tester (modifierat agglutineringsstest för APP och optisk täthet vid 540 nm för PMA) hade validerats, men ytterligare frågor togs upp som gällde kopplingen mellan de initiala antigenhalterna före inaktivering (CFU/ml för alla komponenter), specifikationerna efter inaktivering (modifierat agglutineringsstest för APP och optisk täthet vid 540 nm för PMA) och analys av serologisk potens. Som stöd för processtestresultaten och testspecifikationerna för det färdiga vaccinet genomförde den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning ytterligare analys och validering som kan anses tillräcklig, förutsatt att vissa punkter som kräver klargörande hanteras på ett adekvat sätt.

Särskilt två punkter kräver diskussion: för det första att provokationsstudier inte har gjorts med APP serotyp 11 och för det andra att det inte finns några uppgifter om de exakta specifikationerna för de använda batcherna eftersom effekten av *P. multocida*-komponenten i huvudsak bygger på fältdata.

När det gäller frånvaron av experimentell infektion med APP serotyp 11 hävdar den sökande bland annat att alla tre Apx-grupperna ingår i vaccinet. Den toxigena gruppens signifikans stöds av den specifika monografin (2008/1360), där det anges (avsnitt 2.2.2 om immunogenicitet) att den infekterande stammen för testet ska väljas för att säkerställa experimentell infektion med varje Apx-toxin som produceras av de serotyper som ska anges i märkningen. Med tanke på att serotyperna 9 och 11 tillhör samma toxigena grupp (grupp 1, som producerar Apx1 och Apx2) och serotyp 2 tillhör den toxigena gruppen 2, som producerar Apx2 och Apx3, ansågs detta krav enligt Europeiska farmakopén vara uppfyllt genom provokationsstudier med serotyperna 2 och 9. Den sökande har tillhandahållit stödande yttranden från Europafarmakopékommissionen (EDQM) och ordföranden för grupp 15V för denna tolkning.

När det gäller kopplingen till effekten av *P. multocida* ombads den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla ytterligare uppgifter om de vaccinbatcher som användes vid fältstudierna och ytterligare förtydligande av detaljerna om studierna som räcker för att underbygga påståendet om *P. multocida*-komponentens effekt. Tillhandahållna data ansågs inte vara tillräckliga som stöd för påståendet om *P. multocida*-komponenten (diskuteras nedan), varför kopplingen mellan produktionsparametrar och *P. multocida*-komponentens effekt inte kunde godtas.

Effekt:

Inga specifika provokationsstudier har gjorts med APP serotyp 11-infektion, varför Spanien hade begärt bekräftelse av APP 11-komponentens effekt. Det noterades att alla de tre toxigena Apx-grupperna finns representerade i vaccinet. Den toxigena gruppens signifikans stöds av den specifika monografin (2008/1360), där det anges (avsnitt 2.2.2 om immunogenicitet) att den infekterande stammen för testet ska väljas för att säkerställa experimentell infektion med varje Ap-toxin som produceras av de serotyper som ska anges i märkningen. Med tanke på att serotyperna 9 och 11 tillhör samma toxigena grupp (grupp 1, som producerar Apx1 och Apx2) och serotyp 2 tillhör den toxigena gruppen 2, som producerar Apx2 och Apx3, ansågs detta krav enligt Europeiska farmakopén vara uppfyllt genom infektionsstudier med serotyp 2 och 9. Denna ståndpunkt stöddes av yttranden som den sökande/innehavaren av godkännande av försäljning hade inhämtat från Europafarmakopékommisionen (EDQM) och ordföranden för grupp 15V.

Det anses att de huvudsakliga krav som gäller för att visa effekten fastställs i Europeiska farmakopén. Utifrån en tolkning av den specifika monografi som stöds av EDQM ansågs det att den sökande hade uppfyllt dessa krav genom användning av de stammar som användes för experimentell infektion. Även ytterligare information som stödjer det nära antigena förhållandet mellan APP serotyp 9 och APP serotyp 11 har lagts fram. Med tanke på det faktum att APPM Respipharm har uppfyllt effektkraven enligt Europeiska farmakopén och med tanke på de ytterligare data som har lagts fram som stöd för ett nära antigen förhållande mellan APP serotyp 9 och APP serotyp 11 anses det därför att det inte är motiverat att begära ytterligare provokationsstudier. Dessutom anses det av djurskyddsskäl att ytterligare provokationsstudier med APP serotyp 11 är onödiga och inte bör begäras.

När det gäller motiveringen av *P. multocida*-komponenten i vaccinet har den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit fältdata från en övervakningsstudie kompletterade med litteraturdata för att visa att *P. multocida* orsakar frekventa saminfektioner med APP hos svin med luftvägsinfektion. Dessutom har fältdata samlats in för jämförelse av det kliniska utfallet hos svin med luftvägssjukdom på de gårdar där APP och *P. multocida* finns närvarande samtidigt som har vaccinerats med antingen APPM Respipharm eller en konkurrerande produkt som innehåller endast APP. Data har samlats in under ett antal år (minst 2004-2008) och inkluderar sammanlagt 163 061 svin, varav 93 460 hade vaccinerats med APPM Respipharm, 37 541 hade behandlats med ett APP-vaccin utan *P. multocida*, och 32 060 svin inte hade vaccinerats. Analysen gällde mortalitetsfrekvensen och frekvensen av lungengagemang vid slakt (indikativ för förekomsten av lesioner) på grund av antingen APP eller *P. multocida* hos svin vaccinerade med APPM Respipharm. Motiveringen för att inkludera *P. multocida*-komponenten i vaccinet hade godtagits av kommittén under hänskjutningsförfarandet.

Enligt vägledningen om krav för kombinerade veterinärmedicinska vacciner² är undantag från experimentell infektion godtagbart endast i undantagsfall och måste vara helt motiverat. Dessutom anges följande i bilaga 1 till direktiv 2001/82/EG i dess ändrade form (del 4 effekttester, fältförsök): "om effekten inte kan styrkas genom laboratorieförsök, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas". Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning hade motiverat frånvaron av specifika provokationsstudier med *P. multocida* med att genomförande av meningsfulla provokationsstudier innebär erkända svårigheter. Dessutom presenterades publicerad litteratur som stöd för ståndpunkten att *P. multocida* medverkar till försämring av den sjukdom som orsakas av APP. Den motivering som den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning gav för frånvaron av specifika provokationsstudier godtogs i princip. Kommittén hade dock stora betänkligheter när det gäller kvaliteten på och giltigheten hos de fältstudier som lades fram som stöd för *P. multocida*-komponentens effekt.

Med tanke på att den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att *P. multocida*-komponentens effekt skulle stödjas med fältstudiedata ombads den sökande/innehavaren av godkännandet av försäljning att klargöra huruvida djur som hade vaccinerats med APPM Respipharm, djur som hade vaccinerats med det konkurrerande vaccinet och ovaccinerade djur hade hysts tillsammans på varje plats, vilket kunde ha möjliggjort en giltig jämförelse av de respektive vaccinernas effekt. Vägledningen om fältförsök med veterinärmedicinska vacciner³ anger att "*De miljöer i vilken de båda grupperna av djur hålls ska vara så likvärdiga som möjligt (dvs. samma gård/stall/parti) eller åtminstone ska de likna varandra så mycket som möjligt (t.ex. samma gård/olika stallar/samma parti).*" Det bekräftades genom studieprotokollet att de grupper av svin som hade vaccinerats med de olika vacciner hade hållits på samma gård i olika stallar, vilket är godtagbart.

Det fanns betänkligheter när det gällde bedömningen av resultaten, särskilt hur mortalitet och lungengagemang definitivt hade tillskrivits *A. pleuropneumoniae* eller *P. multocida*. Detta ansågs viktigt eftersom sjukliga förändringar orsakade av *P. multocida* inte är specifika för infektion med denna organism. Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade att diagnosen ställdes av erfarna veterinärer utifrån tidigare kliniska historik och obduktionsfynd vid mortalitet. Den sökande anser att de sjukliga förändringar som observeras i lungorna skiljer sig åt beroende på om de orsakats av *Actinobacillus pleuropneumoniae* eller *Pasteurella multocida*. Denna differentiering bygger på erfarna veterinärers identifiering av karakteristiska lesioner på slakterierna. Dessa lesioner är inte specifika för patogenen i fråga, men de ger en grund för differentiering när det gäller specificiteten av lesioner i luftvägarna som har annan patologi och stöds i osäkra fall genom isolering av bakterier. Frekvensen av isolat av varje organism hos ovaccinerade svin gav en viss indikation på sjukdomsagensets prevalens på platsen och kunde sammantagas med erfarenheten av patologin anses ge ett visst stöd vid klassificeringen.

Vidare behövde relevansen av den batch eller de batcher av APPM Respipharm som användes vid fältstudierna klargöras. Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning skulle särskilt klargöra i vilken utsträckning batcherna kunde anses uppfylla kriterierna på minsta potens med avseende på *P. multocida*. Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll information om antigeninnehållet i de vaccinbatcher som användes vid fältstudierna. Vissa av de fältdata som presenterades av den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade att antigeninnehållet i dessa studier låg på eller under de värden som hade föreslagits som lägsta värden för vaccinet. Emellertid inducerades i dessa särskilda studier ett serologiskt svar, men inget samband kunde visas mellan effekt (kliniska tecken) och potens. När det gäller övervakningsfältstudien lämnade den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning ytterligare data om använda batcher som hade utelämnats av misstag. Enligt tillhandahållna data användes endast batcher som lågt klart över det lägsta värdet.

² CVMP Note for guidance: Requirements for combined veterinary vaccines – <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297.pdf>

³ CVMP Note for guidance: Field trials with veterinary vaccines – <http://www.emea.europa.eu/vet/iwp/085299en.pdf>

Med tanke på att den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning avsåg att visa PMA-komponentens effekt genom jämförelse av effekten av APPM Respipharm med effekten av jämförelseläkemedel behövde det andra vaccinet sammansättning (innehöll endast *A. pleuropneumoniae*) klargöras. Det begärdes särskilt att det skulle bekräftas att detta vaccin täckte in hela intervallet av Apx-toxiner. Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning klargjorde sammansättningen av övriga jämförelseläkemedel och bekräftade att dessa hade administrerats enligt det rekommenderade schemat. Det visades att alla jämförelseläkemedel innehåller samma intervall av Apx-antigener som det aktuella vaccinet och att en jämförelse därmed kunde motiveras.

Det fanns inga närmare uppgifter om vilka statistiska metoder som hade använts och inte heller några fullständiga rapporter från fältförsöken. Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll de förtydliganden som hade begärts, vilka bekräftade den statistiska analys som hade använts. Dessutom tillhandahölls rapporter från fältstudierna. Dessa rapporter gav mer utförlig information än vad som tidigare hade funnits att tillgå, men informationen räckte inte för att bekräfta studiernas giltighet som stöd för ett effektpåstående om *P. multocida*. Kommittén noterade att bristen på efterlevnad av de krav som gäller enligt god klinisk praxis väsentligt försvagade innehållet i övervakningsstudien. Utöver kommitténs reservationer när det gäller studiernas brister noterades det också att den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning inte hade tillhandahållit data som stöd för påståendena om när immunitet erhålls och hur länge skyddet mot *P. multocida* varar.

Den punkt som hade störst betydelse för vägran att bevilja godkännande var dock avsaknaden av stöd för *P. multocida*-komponentens effekt. Fältdata var bristfälliga och det stod inte klart huruvida förekomsten av PMA i vaccinet hade någon särskild nytta. Detta stöddes till en del av synpunkten att eftersom *P. multocida* är en sekundär infektion kan all eventuell nytta lika väl tillskrivas den minskade incidens av sjukdom orsakad av det primära sjukdomsagenset (*A. pleuropneumoniae*) som vaccination mot APP medför. Med tanke på dessa fakta drog kommittén slutsatsen att effekten av *P. multocida* serotyp A-komponenten inte hade visats på ett adekvat sätt. I frånvaro av bevisad nytta måste därför varje analys av nyttan i förhållande till riskerna bli negativ.

SKÄL TILL VÄGRAN ATT BEVILJA GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING TILLFÄLLIGT ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- CVMP ansåg att det finns betydande brister i de data som den sökande har tillhandahållit som stöd för effekten av *Pasteurella multocida* serotyp A-komponenten.
- CVMP ansåg att dessa brister är sådana att det anses att inga data har tillhandahållits som stöd för *P. multocida* serotyp A-komponentens effekt.
- CVMP ansåg följaktligen att i frånvaro av varje påvisad nytta med denna komponent måste analysen av nyttan i förhållande till riskerna med avseende på *P. multocida* serotyp A-komponenten bli negativ, och denna komponent utgör därmed en oacceptabel allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön.

CVMP har rekommenderat att godkännande för försäljning inte ska beviljas och att befintligt godkännande för försäljning ska återkallas tillfälligt.

Villkoren för att det tillfälliga återkallandet ska hävas anges i bilaga III.

BILAGA III

VILLKOR FÖR HÄVANDE AV DET TILFÄLLIGA ÅTERKALLANDET AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Referensmedlemsstatens behöriga myndighet ska säkerställa att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännande för försäljning:

Effekten av *P. multocida*-komponenten ska visas genom på lämpligt sätt kontrollerade studier som tydligt visar att förekomsten av denna komponent i vaccinet har en specifik nytta. Potenstestet för *P. multocida* ska kunna skilja mellan potenta och subpotenta batcher.