

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Suvaxyn PRRS MLV

1. Úvod

Přípravek Suvaxyn PRRS MLV je živá vakcína, která jako aktivní složku obsahuje modifikovaný živý virus reprodukčního a respiračního syndromu prasat (PRRS), kmen 96V198, $10^{2,2} - 10^{5,2}$ CCID₅₀ v jedné dávce. Je indikován k aktivní imunizaci klinicky zdravých prasat od 1. dne věku v prostředí kontaminovaném virem PRRS ke snížení virémie a nazálního vylučování viru způsobeného infekcí evropskými kmeny viru PRRS (genotyp 1).

Přípravek Suvaxyn PRRS MLV se dodává jako lyofilizát a rozpouštědlo pro injekční suspenzi k intramuskulárnímu podání. Přípravek má být podáván jako jednorázová 2ml intramuskulární injekce prasatům na výkrm od 1. dne věku. Konkrétně v případě chovných prasniček a prasnic se jednorázová 2ml intramuskulární dávka podává před jejich zařazením do stáda prasnic, a to přibližně 4 týdny před počátkem reprodukčního chovu. Jednorázová revakcinace se provádí každých 6 měsíců.

V návaznosti na zprávy o izolaci viru PRRS, který byl považován za rekombinant kmenů použitých ve dvou vakcínách, přípravku Unistrain PRRS a přípravku Suvaxyn PRRS MLV, bylo v Dánsku používání centrálně registrovaného veterinárního léčivého přípravku Suvaxyn PRRS MLV pozastaveno. Zdá se, že rekombinantní virus byl přenesen do inseminační stanice kanců a následně do prasečích stád prostřednictvím semene. Usazení rekombinantní virové infekce ve stádech, která jsou PRRS virus naivní, prostřednictvím semene bylo spojeno s klinickými příznaky srovnatelnými s projevy následujícími po zavlečení virulentních kmenů PRRSV, včetně fulminantního onemocnění. Toto onemocnění bylo potvrzeno v přibližně 40 hospodářstvích.

Dne 5. listopadu 2019 pozastavila dánská Veterinární a potravinářská správa používání přípravku v Dánsku na základě zásady předběžné opatrnosti s cílem chránit zdraví zvířat a zabránit vzniku nových variant virů v budoucnosti. V souladu s čl. 45 odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 oznámilo Dánsko dne 6. listopadu 2019 Evropské komisi a Evropské agentuře pro léčivé přípravky pozastavení používání přípravku Suvaxyn PRRS MLV.

Evropská komise tudíž dne 7. listopadu 2019 zahájila postup podle článku 45 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) o posouzení výše uvedených pochybností a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Suvaxyn PRRS MLV. Výbor CVMP měl stanovisko předložit do 31. května 2020.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Byly poskytnuty informace a objasnění ohledně chronologie a dat, kdy se držitel rozhodnutí o registraci poprvé dozvěděl o možném podílu přípravku Suvaxyn PRRS MLV na nežádoucích příhodách v postižených hospodářstvích v Dánsku. Byla popsána farmakovigilanční opatření, která přijal držitel rozhodnutí o registraci v souladu s článkem 49 nařízení (ES) č. 726/2004, přičemž z nich lze vyvodit, že držitel rozhodnutí o registraci splnil své farmakovigilanční povinnosti.

V červenci 2019 byl virus PRRSV-1 detekován ve vzorcích odebraných v rámci běžného dozoru nad virem PRRSV na PRRSV prosté inseminační stanici kanců v Dánsku. Prodej semene byl po potvrzení přítomnosti viru PRRS zastaven. Kmen s názvem „kmen Horsenského viru“ byl údajně detekován ve zhruba 40 stádech, která obdržela semeno z dané inseminační stanice kanců. Klinické příznaky pozorované ve stádech zahrnovaly reprodukční poruchy, až 60% úmrtnost selat a v některých případech úmrtnost prasnic.

Virus shromážděný z inseminační stanice kanců, ze sousedního stáda a z těchto 40 stád, v nichž došlo k rozšíření nákazy poté, co obdržela semeno z inseminační stanice kanců, byl sekvenován a analyzován. Bylo provedeno úplné sekvenování genomu kmene Horsenského viru a v březnu 2020 bylo zveřejněno ve veřejné databázi GenBank (přístupové číslo MN603982)¹. Analýzu sekvenování zveřejnila v březnu 2020 i Kvisgaardová a kol.².

Analýza genetické sekvence Horsenského viru, kterou provedla Kvisgaardová a kol., a nezávislá analýza, kterou uskutečnil držitel rozhodnutí o registraci, ukázaly, že tento kmen je rekombinant, jehož genom je složen převážně z genetického materiálu (RNA) pocházejícího ze dvou vakcinačních kmenů, Amervac (přípravek Unistrain PRRS) a 96V198 (přípravek Suvaxyn PRRS MLV), což naznačuje, že kmen Horsenského viru vznikl v důsledku rekombinace těchto vakcinačních kmenů. Z důvodu existence krátkého úseku sekvence v otevřeném čtecím rámci 3 (ORF3), který se odlišuje od obou rodičovských kmenů, však nelze zcela vyloučit možnost, že se této rekombinační události účastnil i třetí kmen PRRSV. Ačkoli se Kvisgaardová a kol. domnívaly, že tato možnost je nepravděpodobná, relativně velký počet mutací pozorovaných v této krátké sekvenci a zjištění držitele rozhodnutí o registraci, že sekvence se ve větší míře podobá terénním izolátům než některému z vakcinačních kmenů, by potvrdil názor držitele rozhodnutí o registraci, že s největší pravděpodobností pochází z třetího terénního kmene. Na základě tohoto odůvodnění se kmen Horsenského viru mohl objevit i v důsledku série rekombinačních událostí, kdy se kmen přípravku Suvaxyn PRRS MLV mohl rekombinovat s kmenem podobným přípravku Amervac, který ve stádě, kde k rekombinaci došlo, již cirkuloval.

Na základě nedávných zjištění se držitel rozhodnutí o registraci zabýval možným rizikem rekombinace virů PRRS obecně s ohledem na terénní kmeny i modifikované živé vakcinační kmeny PRRSV, včetně reverze k virulenci. Nelze vyloučit genetickou rekombinaci virů PRRS, která se tak může objevovat v terénních podmínkách. Obecně se uznává, že taková rekombinace může nastat mezi terénními kmeny PRRSV včetně kmenů PRRS MLV. Tato skutečnost je známa po desetiletí a je dobře popsána ve vědecké literatuře.

Držitel rozhodnutí o registraci navíc diskutoval o tom, do jaké míry by použití vakcinačního viru přípravku Suvaxyn PRRS, který je přizpůsoben rekombinantním buňkám ledvinových buněk trpasličího křečka (BHK-21), u nichž je exprimována varianta receptoru PRRSV CD163, mohlo přispět k vyššímu stupni genetické variability, což by mohlo vést k výskytu virulentních variant viru ve vnímavých populacích prasat, jako jsou ty, které se vyskytují v Dánsku. Ačkoli genetická diverzita viru PRRSV-1 ve vymezeném regionu, jako je Dánsko, nemůže být plně známa, držitel rozhodnutí o registraci porovnal vakcinační virus přípravku Suvaxyn PRRS se známými dánskými izoláty PRRSV-1 a s vakcinačními kmeny jiných schválených PRRS MLV. Výsledky analýzy vedly k předpokladu, že vakcinační viry jsou více příbuzné s některými dánskými terénními kmeny, než některé dánské terénní kmeny jsou příbuzné vzájemně. Na základě toho se předpokládá, že vakcinační virus přípravku Suvaxyn PRRS MLV nevznášá do populací prasat určitou úroveň genetické diverzity přesahující úroveň diverzity, která již v tomto terénu existuje.

V tomto případě a na základě dostupných informací nelze dospět k definitivnímu závěru o úrovni virulence rekombinantního kmene Horsenského viru, a to ani z farmakovigilančních údajů/epidemiologie událostí, ani z jeho genomické sekvence, ani z experimentální studie o reprodukčních parametrech, kterou provedl držitel rozhodnutí o registraci. Nicméně údaje poskytnuté dánskou Radou pro potraviny a zemědělství týkající se ztrát produkce v infikovaných stádech

¹ Porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate DK-2019-10166-107, complete genome – [link](#) (accessed May 2020)

² Kvisgaard et al. (2020). A recombination between two Type 1 Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV-1) vaccine strains has caused severe outbreaks in Danish pigs. [doi/10.1111/tbed.13555](https://doi.org/10.1111/tbed.13555)

naznačují, že klinické příznaky, jako jsou reprodukční poruchy, vysoká úmrtnost selat a v některých případech úmrtnost prasnic, jsou způsobeny kmenem Horsenského viru.

Rekombinační události viru PRRS MLV s virulentním terénním virem PRRS nebo mezi dvěma viry PRRS MLV však mohou nastat pouze za přítomnosti obou virů v témže hospodářství. Vzhledem k tomu, že modifikovaný živý vakcinační virus je obecně schopen replikovat se ve vakcinovaných prasatech, má rovněž potenciál rekombinovat se s terénními kmeny nebo jinými vakcinačními kmeny, které se mohou souběžně replikovat v témže praseti. Pokud by však k takové rekombinační události došlo, není možné předpovědět virulenci a možné účinky výsledného rekombinantního viru PRRS. Na základě dostupných údajů nepanují žádné zvláštní pochybnosti týkající se přípravku Suvaxyn PRRS MLV, který se v tomto ohledu odlišuje od ostatních registrovaných modifikovaných živých vakcín PRRSV.

Přípravek Suvaxyn PRRS MLV byl sice označen jako jedna ze složek rekombinantního viru, na základě dostupných údajů však neexistují žádné důkazy, které by nasvědčovaly tomu, že je s tímto přípravkem spojena zvýšená pravděpodobnost rekombinace ve srovnání s jinými modifikovanými živými vakcínami PRRS. Kromě toho, i když se uznává, že k rekombinaci mezi viry PRRS může docházet a že případně způsobuje klinické příznaky související s infekcí PRRS, jsou tyto události považovány za vzácné.

Dobře známá obecná možnost rekombinace terénních kmenů PRRSV a kmenů PRRS MLV a možné důsledky takových rekombinačních událostí by proto měly být brány v úvahu při používání modifikovaných živých vakcín PRRS. Mimo to by měla být příležitost virů PRRS cirkulovat a šířit se omezena zvláštními preventivními opatřeními (např. vakcinací, používáním vakcín podle specifických pravidel, opatřeními biologické bezpečnosti / ochrany). Tato opatření jsou však relevantní nejen pro přípravek Suvaxyn PRRS MLV, ale také pro všechny modifikované živé vakcíny PRRS registrované v EU.

Za účelem omezení příležitosti virů PRRS MLV cirkulovat a snížení tohoto rizika a četnosti rekombinace virů PRRS, včetně vakcinačních kmenů PRRS, navrhl držitel rozhodnutí o registraci opatření ke zmírnění rizika spočívající ve varovných upozorněních, která mají být zahrnuta do informací o přípravku, jakož i v obecnějších pokynech k přechodu z jedné vakcíny PRRS MLV na jinou v rámci téhož hospodářství. Tyto pokyny vycházejí ze zásady nepoužívat v témže hospodářství různé vakcíny PRRS MLV současně.

Výbor CVMP usoudil, že navrhovaná varovná upozornění jsou obecně srozumitelná, a schválil jejich menší změny. Bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku a odpovídající bod 12 příbalové informace je třeba pozměnit takto:

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

...

Nové PRRS virus naivní samice ve stádě (např. náhradní prasničky z PRRS viru prostého stáda) by měly být vakcinovány před jejich zařazením do stáda zvířat, která nejsou PRRS virus naivní i před zabřeznutím.

Doporučuje se vakcinovat všechna cílová prasata ve stádu od nejnižšího doporučeného věku.

Aby se omezilo potenciální riziko rekombinace mezi vakcinačními kmeny PRRS, nepoužívejte v témže hospodářství (souběžně) různé vakcíny PRRS MLV současně/souběžně. Neprovádějte rutinní střídání dvou nebo více komerčních vakcín PRRS MLV ve stádě za účelem zlepšení křížové ochrany.

Kromě toho Výbor CVMP uznal, že tato varovná upozornění budou použitelná i pro další vakcíny PRRS MLV registrované v EU, přičemž k budoucímu datu by měly být předloženy další úvahy v této záležitosti.

Podrobnější pokyny navržené pro přechod z jedné vakcíny PRRS MLV na jinou v rámci téhož hospodářství jsou též obecně srozumitelné. Provádění těchto pokynů se však nepovažuje za přímo související s informacemi o přípravku, nýbrž spíše za související s konkrétními opatřeními v oblasti řízení v rámci hospodářství. Proto byl učiněn závěr, že by měl být vypracován samostatný dokument o správném a řádném používání vakcín PRRS MLV (včetně přechodu).

3. Vyhodnocení poměru rizik a přínosů

Úvod

Přípravek Suvaxyn PRRS MLV je modifikovaná živá vakcína obsahující jako aktivní složku virus reprodukčního a respiračního syndromu prasat (PRRS), kmen 96V198. Dodává se jako lyofilizát a rozpouštědlo pro injekční suspenzi.

Tato vakcína je určena k aktivní imunizaci klinicky zdravých prasat od 1. dne věku v prostředí kontaminovaném virem PRRS, ke snížení virémie a nazálního vylučování viru způsobeného infekcí evropskými kmeny viru PRRS (genotyp 1). K nástupu imunity dochází 21 dnů po vakcinaci. Imunita přetrvává po dobu 26 týdnů po vakcinaci.

Vyhodnocení přínosů

V rámci tohoto postupu podle článku 45 nebyla přezkoumávána účinnost vakcíny z hlediska přímých terapeutických nebo dalších přínosů.

Vyhodnocení rizik

V rámci tohoto postupu podle článku 45 nebyly přezkoumávány kvalita a bezpečnost přípravku pro cílová zvířata ani rizika pro uživatele, životní prostředí a spotřebitele.

Specifická potenciální rizika podle typu a aplikace přípravku:

Může dojít k nezamýšlenému šíření vakcinačního kmene, neboť přípravek obsahuje živý oslabený virus a živé organismy mohou být zavlečeny do prostředí.

Je možná reverze k virulenci, jelikož přípravek obsahuje živý oslabený virus, který má replikační nebo integrativní potenciál. Nebyla však pozorována žádná indikace toho, že po sériových pasážích vakcinační virus reverzoval k virulenci.

Vzhledem k tomu, že tento vakcinační kmen je obecně schopen se ve vakcinovaných prasatech replikovat, má potenciál rekombinovat se s terénními kmeny nebo jinými vakcinačními kmeny, které se mohou v téže praseti souběžně replikovat. Genetická rekombinace virů PRRS včetně kmenů PRRS MLV je přirozeným procesem a nelze ji vyloučit. Tato vlastnost je obecně uznávána a známa po desetiletí a je dobře popsána ve vědecké literatuře. S ohledem na tyto souvislosti byla řešena možná rizika související s genetickou rekombinací a byla posouzena v počátečním postupu registrace přípravku Suvaxyn PRRS MLV, jakož i v dalších postupech.

Pokud jde o událost v Dánsku, která vedla k uplatnění tohoto postupu podle článku 45, předpokládá se, že rekombinantní kmen se v hospodářství s chovem prasat objevil pravděpodobně v důsledku rekombinační události, jíž se účastnily dva kmeny PRRS MLV příbuzné s vakcínami Unistrain PRRS a Suvaxyn PRRS MLV. Přípravek Suvaxyn PRRS MLV byl sice označen jako jedna ze složek rekombinantního viru, na základě dostupných údajů však neexistují žádné důkazy, které by nasvědčovaly tomu, že je s tímto přípravkem spojena zvýšená pravděpodobnost rekombinace ve srovnání s jinými modifikovanými živými vakcínami PRRS. Navíc nelze konstatovat, že za zjištěnou virulenci odpovídá výhradní přítomnost genomické sekvence patřící přípravku Suvaxyn PRRS MLV v rekombinantním kmenu. Událost v Dánsku je považována za spojenou se zavlečením

rekombinantního viru do PRRS naivních stád prostřednictvím kontaminovaného semene, nemá se však za to, že to souvisí konkrétně s přípravkem Suvaxyn PRRS MLV. Proto se předpokládá, že tato událost nemá vliv na vyhodnocení přínosů a rizik u přípravku Suvaxyn PRRS MLV.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Do souhrnu údajů o přípravku byly již zařazeny vhodné informace ohledně možných rizik tohoto přípravku týkajících se cílového zvířete, uživatele, životního prostředí a spotřebitele a doporučení možností prevence či snížení těchto rizik. Doplnění dalších informací za účelem snížení rizika výskytu rekombinace je v souvislosti s tímto postupem podle článku 45 považováno za nezbytné (viz výše).

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Celkově se poměr přínosů a rizik přípravku Suvaxyn PRRS MLV považuje za příznivý, s výhradou uvedení dodatečných varovných upozornění v informacích o přípravku.

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- potenciál genetické rekombinace je považován za vnitřní vlastnost virů PRRS a je dobře popsán ve vědecké literatuře,
- na základě dostupných údajů neexistují žádné důkazy, které by nasvědčovaly tomu, že s přípravkem Suvaxyn PRRS MLV je spojena zvýšená pravděpodobnost rekombinace v porovnání s jinými modifikovanými živými vakcínami PRRS,
- nelze konstatovat, že za zjištěnou virulenci nese odpovědnost výhradní přítomnost genomické sekvence patřící přípravku Suvaxyn PRRS MLV v rekombinantním kmenu,
- bylo doporučeno doplnit do informací o přípravku další varovná upozornění, aby se snížilo riziko výskytu rekombinace,
- výbor CVMP dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Suvaxyn PRRS MLV zůstává příznivý,

výbor CVMP doporučil změnu registrace přípravku Suvaxyn PRRS MLV v souladu s přílohou A.