

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на кратката характеристика на продукта и листовката

Цялостно обобщение на научната оценка за Suvaxyn PRRS MLV

1. Въведение

Suvaxyn PRRS MLV е жива ваксина, която съдържа като активен компонент модифициран жив вирус на репродуктивен и респираторен синдром при свинете (PRRS), щам 96V198, 102,2 -105,2 CCID50 на доза. Показан е за активна имунизация на клинично здрави свине на възраст от над 1 ден в среда, замърсена с вируса PRRS, за редуциране на виремията и назалните изменения, причинени от инфектиране с Европейски щам на PRRS вирус (генотип 1).

Suvaxyn PRRS MLV се предлага под формата на лиофилизат и разтворител за инжекционна суспензия за интрамускулно приложение. Той е предназначен да се прилага като еднократна интрамускулна инжекция от 2 ml на прасета за угояване на възраст от 1 ден. По-специално, за млади женски за развъждане и свине-майки се дава единична интрамускулна доза от 2 ml преди въвеждането в стадото на свине-майки, приблизително 4 седмици преди оплождането. Единична бустерна доза се прилага на всеки 6 месеца.

В резултат на съобщенията за изолирането на PRRS вирус, за който се смята, че е рекомбинантен на щамовете, използвани в две ваксини, Unistrain PRRS и Suvaxyn PRRS MLV, в Дания беше прекратено използването на разрешения по централизирана процедура ветеринарномедицински продукт Suvaxyn PRRS MLV. Изглежда, че рекомбинантният вирус е бил разпространен във ферма за нерези и впоследствие в стадата на свине чрез сперма. Установяването на рекомбинантна вирусна инфекция в PRRS-свободни стада, чрез сперма е свързано с клинични признаци, сравними с проявите след въвеждане на вирулентни PRRSV щамове, включително фулминантно заболяване. Заболяването е потвърдено в приблизително 40 ферми.

Датската агенция за ветеринарни и хранителни продукти преустанови употребата на продукта в Дания на 5 ноември 2019 г. като предпазна мярка, за да защити здравето на животните и да предотврати появата на нови варианти на вируса в бъдеще. В съответствие с член 45, параграф 4 от Регламент (ЕО) № 726/2004, на 6 ноември 2019 г. Дания уведоми Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата за спирането на употребата на Suvaxyn PRRS MLV.

В резултат на това на 7 ноември 2019 г. Европейската комисия (ЕК) задейства процедура по член 45 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) да оцени горепосочените опасения и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на Suvaxyn PRRS MLV. Становището на CVMP беше поискано до 31 май 2020 г.

2. Обсъждане на наличните данни

Предоставена е информация и разяснения относно хронологията и датите, когато ПРУ за първи път е узнал за потенциалното участие на Suvaxyn PRRS MLV във връзка с нежеланите събития в засегнатите стопанства в Дания. Описани са действията по фармакологична бдителност, предприети от ПРУ в съответствие с член 49 от Регламент (ЕО) № 726/2004, и може да се заключи, че ПРУ изпълнява задълженията си по отношение фармакологичната бдителност.

През юли 2019 г. PRRSV-1 беше открит в проби, събрани като част от рутинното наблюдение на PRRSV в PRRSV-отрицателна ферма за нерези в Дания. Продажбите на сперма бяха спрени, след като присъствието на вируса PRRS беше потвърдено. Предполага се, че щамът, наречен „вирусен щам Horsens“, е открит в около 40 стада, получили сперма от ферма за нерези. Клиничните

признаци, наблюдавани в стадата, включват репродуктивни неуспехи, смъртност на прасенцата до 60%, а в някои случаи и смърт на свине-майки.

Вирусът, събран от ферма за нерези, от съседно стадо и от тези 40 стада, в които са регистрирани огнища след получаване на сперма от фермата за нерези, е секвениран и анализиран. Пълно секвениране на генома на вирусен щам Horsens беше извършено и беше публикувано в публичната база данни GenBank през март 2020 г. (номер за достъп MN603982)¹. Анализът на секвенцията е публикуван и през март 2020 г. от Kvisgaard *et al.*²

Анализът на генетичната секвенция на вирусния щам Horsens, извършен от Kvisgaard *et al.* и независим анализ, извършен от ПРУ, показват, че този щам е рекомбинантен, чийто геном е съставен предимно от генетичен материал (PHK), получен от два ваксинални щамове, Amervac (Unistrain PRRS) и 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), което навежда на мисълта, че щамът на вируса Horsens се е появил в резултат на рекомбинацията на тези ваксинални щамове. Въпреки това, наличието на удължаване на късата секвенция на отворената рамка за четене 3 (ORF3), което е различно от двата родителски щамове, не позволява напълно да се изключи възможността трети PRRSV щам също да е участвал в събитието по рекомбинация. Въпреки че Kvisgaard *et al.*, считат тази възможност за малко вероятна, сравнително големият брой мутации, наблюдавани в тази къса секвенция, и констатацията на ПРУ, че секвенцията е по-подобна на теренни изолати, отколкото на който и да е от ваксиналните щамове, ще потвърди мнението на ПРУ, че най-вероятно произтича от трети теренен щам. Следвайки тази обосновка, вирусният щам Horsens също може да се е появил в резултат на поредица от събития по рекомбинация, при които Suvaxyn PRRS MLV щамът може да се е рекомбинирал с щам, подобен на Amervac, който е възможно да е циркулирал в стада, където се е случила рекомбинацията.

ПРУ е разгледал евентуалния риск от рекомбинация на PRRS вируси като цяло по отношение както на теренни щамове, така и на живи атенюирани ваксинални щамове PRRSV, включително реверсия към вирулентност, въз основа на последните данни. Генетичната рекомбинация на PRRS вируси не може да бъде изключена и следователно може да се случи при теренни условия. Обикновено се признава, че такава рекомбинация може да възникне между PRRSV теренни щамове, включително PRRS MLV щамове. Това е известно от десетилетия и е добре описано в научната литература.

Освен това ПРУ обсъди до каква степен използването на Suvaxyn PRRS ваксинален вирус, който е адаптиран към рекомбинантни клетки от бърбреците на бебе хамстер (ВНК-21), които експресират вариант на CD163 PRRSV рецептор, може да допринесе за по-висока степен на генетична изменчивост, която може да доведе до появата на варианти на вирулентни вируси в податливи популации прасета, като тези в Дания. Въпреки че генетичното разнообразие на PRRSV-1 в определен регион като Дания не може да бъде напълно известно, ПРУ сравнява Suvaxyn PRRS ваксиналния вирус с известни датски изолати PRRSV-1, както и ваксиналните щамове на други одобрени PRRS MLV. Резултатите от анализа доведоха до предположението, че ваксиналните вируси са по-тясно свързани с някои датски теренни щамове, отколкото някои датски теренни щамове са свързани помежду си. Въз основа на това се счита, че Suvaxyn PRRS MLV ваксиналния вирус не въвежда ниво на генетично разнообразие в популациите от свине над нивото на разнообразие, което вече съществува на терена.

В настоящия случай и въз основа на наличната информация не може да се направи окончателно заключение за нивото на вирулентност на рекомбинантния вирусен щам Horsens, нито от данните

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)

за фармакологична бдителност/епидемиологията на събитията, нито от геномната му секвенция и нито от експериментално проучване на репродуктивните параметри, проведено от ПРУ. Въпреки това данните, предоставени от Датския съвет по храните и земеделието относно загубите в производството при заразените стада, показват, че клинични признаци като репродуктивни неуспехи, висока смъртност на прасенцата и в някои случаи смъртността при свине-майки се дължат на вирусен щам Horsens.

Рекомбинирането на PRRS MLV вирус с вирулентен PRRS теренен вирус или между два PRRS MLV вируса могат да възникнат само в присъствието на двата вируса в една и съща ферма. Тъй като жив атенюиран ваксинален вирус обикновено е способен да се размножава във ваксинирани прасета, той също има потенциал да се рекомбинира с теренни щамове или други ваксинални щамове, които едновременно могат да се размножават в едно и също прасе. Независимо от това, ако се случи такова рекомбиниране, не могат да се правят прогнози по отношение на вирулентността и възможните ефекти от получения рекомбинантен PRRS вирус. Въз основа на наличните данни няма идентифицирано специфично притеснение, свързано с продукта Suvaxyn PRRS MLV, което да е различно от другите разрешени живи атенюирани PRRSV ваксини в това отношение.

Докато Suvaxyn PRRS MLV е идентифициран като един от компонентите на рекомбинантния вирус, въз основата на наличните данни няма доказателства, които да предполагат повишена вероятност от рекомбинация свързана с този продукт, в сравнение с други живи атенюирани PRRS ваксини. В допълнение, макар да се признава, че може да възникне рекомбинация между PRRS вирусите и това евентуално да доведе до клинични признаци, свързани с PRRS инфекция, такива събития се счита, че се случват рядко.

Следователно добре познатата възможност за рекомбинация на PRRSV теренни щамове и PRRS MLV щамове и потенциалните последици от такива рекомбинационни събития трябва да бъдат взети под внимание при използване на живи атенюирани PRRS ваксини. В допълнение на това възможността PRRS вирусите да циркулират и да се разпространяват трябва да бъде ограничена от специфични предпазни мерки (например ваксинация, използване на ваксини съгласно специфични правила, мерки за биологична безопасност/биосигурност). Тези предпазни мерки обаче са от значение не само за Suvaxyn PRRS MLV, но и за всички живи атенюирани PRRS ваксини, разрешени за употреба в ЕС.

За да се ограничи възможността вирусите на PRRS MLV да циркулират и да се намали този риск и честотата на рекомбинации между PRRS вирусите, включително PRRS ваксиналните щамове, ПРУ предлага мерки за намаляване на риска, състоящи се от предупредителни изречения, които да бъдат включени в информацията за продукта, както и по-обща насоки за преминаване от една PRRS ваксина към друга в рамките на една и съща ферма. Това ръководство се основава на принципа да не се използват различни PRRS MLV ваксини в една и съща ферма едновременно.

CVMP счита, че предложените предупредителни изречения са като цяло разбираеми и са съгласувани незначителни изменения към тях. Точка 4.5 от кратката характеристика на продукта и съответстващата точка 12 от листовката се изменят, както следва:

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Нововъведени в стадото женски свине, които не са били излагани на вируса на PRRS (напр. млади женски свине от PRRS-отрицателни стада), трябва да бъдат ваксинирани преди въвеждането им в стадо на излагани на вируса на PRRS животни и преди оплождането.

Препоръчва се ваксиниране на всички целеви свине в стадото от най-ранната препоръчителна възраст.

С оглед ограничаване на потенциалния риск от рекомбинация на PRRS ваксинални щамове, да не се използват различни PRRS MLV ваксини в една и съща ферма по едно и също време. Да не се прилага практиката да се редуват две или повече търговски PRRS MLV ваксини в стадото с цел подобряване на кръстосания имунитет.

Освен това Комитетът потвърждава, че подобни предупредителни изречения ще бъдат приложими и за други PRRS MLV ваксини, разрешени в ЕС, и по-нататъшни съображения по този въпрос следва да бъдат дадени на бъдеща дата.

По-подробните указания, предложени за преминаване от една PRRS MLV ваксина към друга в същата ферма, като цяло също са разбираеми. Прилагането на такова ръководство обаче се счита, че не е пряко свързано с информацията за продукта, а повече с конкретни мерки за управление в стопанствата. В резултат на това беше направено заключението, че следва да бъде разработен отделен документ за правилната и подходяща употреба на PRRS MLV ваксините (включително смяна).

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

Suvaxyn PRRS MLV е жива атенюирана ваксина, съдържаща като активен компонент вирус на свинския репродуктивен и респираторен синдром (PRRS), щам 96V198. Предлага се като лиофилизат и разтворител за инжекционна суспензия.

Тази ваксина е показана за активна имунизация на клинично здрави свине на възраст от над 1 ден в среда, замърсена с вируса PRRS, за редуциране на виремията и назалното отделяне на вируса, причинени от инфектиране с Европейски щам на PRRS вирус (генотип 1). Началото на имунитета настъпва 21 дни след ваксинацията. Продължителността на имунитета е 26 седмици след ваксинацията.

Оценка на ползите

Ефективността на ваксината не е разгледана по отношение на преките терапевтични или допълнителни ползи при тази процедура по член 45.

Оценка на риска

Качеството и целевата безопасност на продукта при животни, както и рисковете за потребителя, околната среда и получаващия я не са разгледани при настоящата процедура по член 45.

Специфични потенциални рискове, според типа продукт и начин на приложение:

Може да се случи неволно разпространение на ваксинален щам, тъй като продуктът съдържа жив атенюиран вирус и живите организми могат да бъдат въведени в околната среда.

Реверсията към вирулентност е възможна, тъй като продуктът съдържа жив атенюиран вирус, който има размножителен или интегративен потенциал. Не се наблюдават обаче признаци, че след серийни пасажи ваксиналният вирус си връща вирулентните свойства.

Тъй като този ваксинален щам е способен да се размножава във ваксинирани прасета, той също има потенциал да се рекомбинира с теренни щамове или други ваксинални щамове, които едновременно могат да се размножават в едно и също прасе. Генетичната рекомбинация на PRRS вирусите, включително PRRS MLV щамове, е естествен процес и не може да бъде изключена. Тази характеристика е общопризната и известна от десетилетия и е добре описана в научната литература. Като се има предвид този контекст, възможните рискове, свързани с генетичната

рекомбинация, са разгледани и оценени в първоначалната процедура за разрешение за употреба на Suvaxyn PRRS MLV, както и при процедури на предприемане на последващи действия.

По отношение на събитието в Дания, което е причината за тази процедура по член 45, се предполага, че рекомбинантният щам се е появил в свинеферма вероятно от рекомбинация, включваща два щама PRRS MLV, свързани с ваксините Unistrain PRRS и Suvaxyn PRRS MLV. Докато Suvaxyn PRRS MLV е идентифициран като един от компонентите на рекомбинантния вирус, въз основата на наличните данни няма доказателства, които да предполагат повишена вероятност от рекомбинация свързана с този продукт, в сравнение с други живи атенюирани PRRS ваксини. В допълнение, не може да се твърди, че единственото присъствие на геномни секвенции, принадлежащи на Suvaxyn PRRS MLV в рекомбинантния щам, е отговорно за наблюдаваната вирулентност. Събитието в Дания се счита за свързано с въвеждането на рекомбинантния вирус в стада, които са PRRSV свободни, чрез предаване чрез контаминирана сперма, но това не се счита, че е свързано конкретно с продукта Suvaxyn PRRS MLV. Поради това се счита, че това събитие не влияе на оценката на полза/риска за Suvaxyn PRRS MLV.

Управление на риска или мерки за намаляването му

Подходяща информация вече е включена КХП, за да предостави информация за потенциалните рискове от този продукт, имащи отношение към целевото животно, използващия я, околната среда и потребителя и е предоставена препоръка как да се предотвратят или намалят тези рискове. Въпреки това добавянето на допълнителна информация с цел намаляване на риска от поява на рекомбинация се счита за необходимо в контекста на настоящата процедура по член 45 (вж. по-горе).

Оценка и заключения относно съотношението полза/риск

Като цяло съотношението полза/риск на Suvaxyn PRRS MLV се счита за положително, при условие че се предоставят допълнителни предупреждения в информацията за продукта.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта и листовката на продукта

Като се има предвид, че:

- потенциалът за генетична рекомбинация се счита за присъщо свойство на PRRS вирусите и е добре описан в научната литература;
- въз основа на наличните данни няма доказателства, които да предполагат повишена вероятност от рекомбинация свързана със Suvaxyn PRRS MLV в сравнение с други живи атенюирани PRRSV ваксини;
- не може да се твърди, че единственото присъствие на геномни секвенции, принадлежащи на Suvaxyn PRRS MLV в рекомбинантния щам, са отговорни за наблюдаваната вирулентност;
- препоръчително е добавянето на допълнителни предупреждения към информацията за продукта с цел намаляване на риска от рекомбинации;
- CVMP стигна до заключението, че общото съотношение полза/риск на Suvaxyn PRRS MLV остава положително;

CVMP препоръчва изменение на лиценза за употреба за Suvaxyn PRRS MLV, както е посочено в приложение А.