

## **IV lisa**

### **Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused**

# Ravimi Suvaxyn PRRS MLV teadusliku hindamise üldkokkuvõte

## 1. Sissejuhatus

Suvaxyn PRRS MLV on elusvaktsiin, mis sisaldab toimeainena sigade respiratoor-reproduktiivsündroomi elusviiruse (PRRS-viiruse) modifitseeritud tüve 96V198 koguses 102,2–105,2 CCID50 annuse kohta. See on näidustatud kliiniliselt tervete, PRRS-viirusega keskkonnas viibivate sigade aktiivseks immuniseerimiseks alates 1. elupäevast, et vähendada PRRS-viiruse Euroopa tüvedega (1. genotüüp) nakatumisest tingitud vireemiat ja ninaeritisi.

Suvaxyn PRRS MLV on formuleeritud lüofilisaadi ja lahuseks, mida kasutatakse intramuskulaarselt süstitava suspensiooni valmistamiseks. See on mõeldud manustamiseks nuumsigadele alates 1. elupäevast ühekordse 2 ml intramuskulaarse süstina. Sugunoomistele ja -emistele manustatakse enne looma emisekarja üleviimist, umbes 4 nädalat enne sigitamist intramuskulaarselt ühekordne 2 ml annus. Iga kuue kuu tagant manustatakse üks lisaannus.

Tsentraalse müügiloaga veterinaarravimi Suvaxyn PRRS MLV kasutamine peatati Taanis laekunud teadete tõttu, et leitud on PRRS-viirust, mis on tõenäoliselt kahes vaktsiinis, Unistrain PRRS-is ja Suvaxyn PRRS MLV-s, kasutatud tüvede rekombinatsioon. Paistis, et rekombinantne viirus oli ülekandunud kuldiaretusjaama ja seejärel seemnevedeliku kaudu seakarjadele. Seemnevedeliku kaudu varem PRRS-viirust mittepõdenud karjadesse kandunud rekombinantse viirusnakkuse tuvastamine oli seotud kliiniliste tunnustega, mis olid võrreldavad pärast viiruslike PRRS-viiruse tüvedesse, sh fulminantsesse haigusesse nakatumist ilmnevatega. Haiguse esinemine on tuvastatud umbes 40 farmis.

Taani veterinaar- ja toiduamet peatas 5. novembril 2019 Taanis toote kasutamise ettevaatusprintsipiil, et kaitsta loomade tervist ja takistada tulevikus uute viiruse variantide ilmumist. Taani teavitas 6. novembril 2019 Euroopa Komisjoni ja Euroopa Ravimiametit vastavat määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 45 lõikele 4 Suvaxyn PRRS MLV kasutamise peatamisest.

7. novembril 2019 algatas Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 45 kohase menetluse ja palus veterinaarravimite komiteel hinnata eespool nimetatud küsimusi ja nende mõju Suvaxyn PRRS MLV kasulikkuse ja riski tasakaalule. Veterinaarravimite komiteel paluti hinnang anda 31. maiks 2020.

## 2. Olemasolevate andmete arutelu

Allpool on toodud teave ja selgitused kronoloogia ja kuupäevade kohta pärast ravimi müügiloa hoidja teadasaamist Suvaxyn PRRS MLV potentsiaalsest seotusest nendes Taani farmides täheldatud kõrvalnähtudega, kust viirust leiti. Kirjeldatakse ravimi müügiloa hoidja poolt vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 49 rakendatud ravimiohutuse tagamise alaseid meetmeid ning võib järeldada, et ravimi müügiloa hoidja on oma ravimiohutuse järelevalve alased kohustused täitnud.

Juulis 2019 leiti PRRSV-1 PRRS-viirusega kuldiaretusjaamas rutiinse PRRS-viiruse esinemise seire käigus võetud proovidest. Seemnevedeliku müük peatati pärast PRRS-viiruse esinemise kinnitamist. Tüve, mida nimetatakse „Horsensi viiruse tüvi“, tuvastati oletatavasti umbes 40 karjas, mis said nakatunud kuldiaretusjaamast seemnevedeliku. Karjades täheldatud kliiniliste tunnuste seas olid sigimisprobleemid, kuni 60% põrsaste suremus ja mõnel juhul emiste suremus.

Kuldiaretusjaamast, naaberkarjast ja 40 karjast, milles esines pärast kuldiaretusjaamast seemnevedeliku saamist viirusepuhanguid, kogutud viirus sekveneeriti ja seda analüüsiti. Läbi viidi Horsensi viiruse tüve täielik genoomi sekveneerimine ja selle tulemused avaldati märtsis 2020 avalikult

juurdepääsetavas andmebaasis GenBank (registreerimisnumber MN603982)<sup>1</sup>. Kvisgaard *et al* avaldasid samuti märtsis 2020 järjestuse analüüsi<sup>2</sup>.

Kvisgaard *et al.* läbiviidud Horsensi viirusetüve geneetilise järjestuse analüüs ja ravimi müügiloa hoidja läbiviidud sõltumatu analüüs viitasid sellele, et see tüvi on rekombinatsioon, mille genoom koosneb peamiselt kahest vaktsiinitüvest, Amervacist (Unistrain PRRS) ja 96V198-st (Suvaxyn PRRS MLV) deriveeritud geneetilisest materjalist (RNA), mis viitab sellele, et Horsensi viirusetüvi ilmub nende vaktsiinitüvede rekombinatsiooni tulemusena. Mõlemast vanemtüvest erineva lühikese järjestuslõigu esinemine avatud lugemisraamil 3 (ORF3) ei võimalda aga täielikult välistada võimalust, et rekombinatsioonis osales ka kolmas PRRS-viiruse tüvi. Ehkki see võimalus oli Kvisgaard *et al.* hinnangul ebatõenäoline, toetavad nimetatud lühikeses järjestuses täheldatud üsna suur hulk mutatsioone ja ravimi müügiloa hoidja leid, et järjestus sarnaneb looduslike isolaatidega rohkem kui kummagagi vaktsiinitüvedest, ravimi müügiloa hoidja seisukohta, et see on väga tõenäoliselt tekkinud kolmandast looduslikust tüvest. Selle mõttekäigu kohaselt võis Horsensi viirusetüvi tekkida ka rea rekombinatsioonide tagajärjel, mille käigus Suvaxyn PRRS MLV tüvi võis kombineeruda Amervaci-laadse tüvega, mis ringles juba rekombinatsiooni toimumise ajal karjas.

Ravimi müügiloa hoidja hindas mõlema loodusliku tüve ja PRRS-elusvaktsiinide modifitseeritud tüvede osas võimalikku PRRS-viiruste rekombinatsiooni riski üldiselt, muu hulgas vaadati hiljutiste tähelepanekute alusel üle virulentseks muutumise võimalus. PRRS-viiruste geneetilist rekombinatsiooni ei saa välistada ja see võib seega välitingimustes esineda. Üldiselt tunnustatakse, et seesugune rekombinatsioon võib esineda PRRS-viiruse looduslike tüvede, sh PRRS MLV tüvede vahel. Seda teatakse juba aastakümneid ning seda on teaduskirjanduses põhjalikult käsitletud.

Ravimi müügiloa hoidja käsitles lisaks ka seda, missuguses ulatuses võib CD163 PRRS-viiruse retseptorit ekspresseerivate rekombinantsete hamstripoja neerurakkudega (BHK-21) kohandatud PRRS-vaktsiiniviiruse Suvaxyn kasutamine soodustada suuremat geneetilist varieeruvust, mis võib vastuvõtlikes sigade populatsioonides, nagu Taanis nakatunud populatsioonid, esile kutsuda nakkavate viiruse variantide ilmnemise. Kuigi PRRSV-1 geneetiline mitmekesisus konkreetses regioonis, näiteks Taanis, ei ole täielikult tuvastatav, võrdles ravimi müügiloa hoidja PRRS-vaktsiiniviirust Suvaxyn teadaolevate Taanis esinevate PRRSV-1 isolaatidega ja teiste heakskiidetud PRRS MLV-de vaktsiinitüvedega. Analüüsi tulemuste alusel oletatakse, et vaktsiiniviirused on mõnede Taani looduslike tüvedega lähemalt seotud kui mõned Taani looduslikud tüved omavahel. Selle alusel arvatakse, et Suvaxyn PRRS MLV vaktsiiniviirus ei tekita sigade populatsioonides looduslikes tingimustes juba eksisteerivast geneetilisest mitmekesisusest suuremat mitmekesisust.

Kõnealusel juhul ja olemasoleva teabe alusel ei saa teha kindlaid järeldusi rekombinantse Horsensi viirusetüve nakkuslikkuse kohta ning seda ei võimalda ka ravimiohutuse järelevalve andmed / sündmuste epidemioloogia, viirusetüve genoomne järjestus ega ravimi müügiloa hoidja poolt läbi viidud eksperimentaalse reproduktiivsete parameetrite uuringu andmed. Taani toidu- ja põllumajandusnõukogu esitatud andmed tootmiskadude kohta nakatunud karjades viitavad siiski sellele, et Horsensi viirusetüvi põhjustab teatud kliinilisi tunnuseid, näiteks sigimisprobleeme, suurt põrsaste suremust ja mõnel juhul emiste suremust.

PRRS MLV viiruse ja nakkuslike looduslike PRRS-viiruste rekombinatsioon või kahe PRRS MLV viiruse rekombinatsioon saab siiski toimuda vaid juhul, kui mõlemad viirused esinevad samas farmis. Kuna modifitseeritud elusvaktsiini viirus on üldiselt vaksineeritud sea organismis paljunemisvõimeline, võib see kombineeruda looduslike tüvede või teiste vaktsiinitüvedega, mis võivad sama sea organismis

---

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

<sup>2</sup> 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)

üheaegselt paljuneda. Seesuguse kombineerumise esinemise korral ei saa siiski prognoosida tekkiva rekombinantse PRRS-viiruse nakkuslikkust ega võimalikke mõjusid. Olemasolevate andmete alusel puuduvad Suvaxyn PRRS MLV puhul tuvastatud tootepõhised kahtlused, mis erineksid selles osas teistest modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinidest, millele on müügiluba väljastatud.

Ehkki Suvaxyn PRRS MLV on tuvastatud ühe rekombinantse viiruse komponendina, puuduvad olemasolevate andmete alusel tõendid, mis viitaksid sellele, et selle tootega on seotud teiste modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinidega võrreldes suurem rekombinatsiooni võimalus. Ehkki tunnustatakse, et PRRS-viirused võivad kombineeruda ja sellega võivad kaasneda PRRS-nakkusega seotud kliinilised tunnused, peetakse neid juhtumeid harvadeks.

Seega tuleb modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinide kasutamisel arvestada teadaoleva üldise võimalusega, et looduslikud PRRS-viiruse tüved ja PRRS MLV tüved võivad kombineeruda, ja seesuguse rekombinatsiooni võimalike tagajärgedega. Lisaks tuleks PRRS-viiruste ringlemise ja levimise võimalusi piirata spetsiifiliste ettevaatusabinõudega (nt vaktsineerimine, vaktsiinide kasutamine vastavalt spetsiifilistele reeglitele, bioloogilise ohutuse/turvalisuse meetmed). Need ettevaatusabinõud ei kehti aga ainult Suvaxyn PRRS MLV-le, vaid kõigile Euroopa Liidus müügiloo saanud modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinidele.

Ravimi müügiloo hoidja pakkus PRRS MLV viiruste ringlemise võimaluste piiramiseks ja PRRS-viiruste, sealhulgas PRRS-viiruse vaktsiinitüvede vaheliste rekombinatsioonide esinemise riski ja sageduse vähendamiseks välja riskide leevendamise meetmed, mis hõlmavad toote andmetele lisatavaid hoiatuslauseid ja üldisemaid suuniseid ühes farmis ühe PRRS MLV vaktsiini kasutamisel teisele üleminekuks. Need suunised põhinevad põhimõttel, et samas farmis ei tohi korraga kasutada erinevaid PRRS MLV vaktsiine.

Väljapakutud hoiatuslauseid olid veterinaarravimite komitee hinnangul üldiselt arusaadavad ja komitee nõustus nendes väikeste muudatuste tegemisega. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 ja vastavat pakendi infolehe lõiku 12 tuleb muuta järgmiselt:

*Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel*

*... Esmakordselt karja toodud viiruskokkupuuteta emasloomad (nt PRRS-viiruse suhtes negatiivsetest karjadest toodud nooremised) tuleb vaktsineerida enne nende laskmist viiruskokkupuutega loomade karja ning enne tiinust.*

*Kõiki karja sihtsugu on soovitatav vaktsineerida alates kõige varasemast soovituslikust vanusest.*

*Et piirata PRRS-vaktsiinitüvede rekombinatsiooni riski, ärge kasutage samal ajal samas põllumajandusettevõttes eri PRRS MLV vaktsiine. Ärge kasutage karjas rutiinselt vaheldumisi kaht või enam kaubanduslikku PRRS MLV vaktsiini kavatsusega parandada riskikaitset.*

Komitee tunnistas ka, et need hoiatuslauseid kehtiksid ka teistele PRRS MLV vaktsiinidele, millele on Euroopa Liidus müügiluba väljastatud, ja et seda küsimust tuleks tulevikus põhjalikumalt kaaluda.

Väljapakutud täpsemad suunised ühes farmis ühe PRRS MLV vaktsiini kasutamisel teisele üleminekuks on samuti üldiselt arusaadavad. Nende suuniste rakendamist ei peeta aga otseselt ravimiteabega seotuks, vaid spetsiifilisemaid farmides kasutatavaid ohjemeetmeid puudutavaks. Seega järeldati, et tuleks välja töötada eraldiseisev dokument PRRS MLV vaktsiinide õige ja nõuetekohase kasutamise kohta (sh ühe vaktsiini kasutamisel teisele ülemineku kohta).

### 3. Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

#### Sissejuhatus

Suvaxyn PRRS MLV on modifitseeritud elusviirus, mis sisaldab toimeainena sigade respiratoor-reproduktiivsündroomi viiruse (PRRS-viiruse) tüve 96V198. See on valmistatud süstitava suspensiooni valmistamiseks kasutatava lüofilisaadi ja lahustina.

Vaktsiin on mõeldud kliiniliselt tervete, PRRS-viirusega keskkonnas viibivate sigade aktiivseks immuniseerimiseks alates 1. elupäevast, et vähendada PRRS-viiruse Euroopa tüvedega (1. genotüüp) nakatumisest tingitud vireemiat ja ninaeritisi. Immuunsus saavutatakse 21 päeva pärast vaktsineerimist. Immuunsus püsib 26 nädalat pärast vaktsineerimist.

#### Kasulikkuse hindamine

Vaktsiini tõhusust ei ole selles artiklis 45 toodud korra alusel otsese terapeutilise ja täiendava kasulikkuse osas hinnatud.

#### Riskihindamine

Toote kvaliteeti ja ohutust sihtloomale ning riske kasutajale, keskkonnale ja tarbijale ei ole selles artiklis 45 toodud korra alusel hinnatud.

#### Spetsiaalsed toote tüübist ja kasutusest sõltuvad võimalikud riskid:

Esineda võib viirustüve soovimatut levimist, kuna toode sisaldab nõrgestatud elusviirust ja elusorganisme, mis võivad keskkonda sattuda.

Võimalik on nakkavuse taastumine, sest toode sisaldab nõrgestatud elusviirust, mis on paljunemis- ja integreerumispotentsiaaliga. Siiski ei täheldatud tõendeid sellest, et vaktsiiniviirus muutub pärast passaažiseeriaid taas nakkavaks.

Kuna see viirusetüvi on ka vaktsineeritud sea organismis paljunemisvõimeline, võib see kombineeruda looduslike tüvede või teiste vaktsiin tüvedega, mis võivad sama sea organismis üheaegselt paljuneda. PRRS-viiruste, sealhulgas PRRS MLV tüvede geneetiline rekombinatsioon on looduslik protsess ja seda ei saa välistada. Sellest võimalusest teatakse juba aastakümneid ning seda on teaduskirjanduses põhjalikult käsitletud. Seda tausta silmas pidades on võimalikke geneetilise rekombinatsiooniga seotud riske esialgse Suvaxyn PRRS MLV-le müügiloo väljastamise protseduuri ja järelprotseduuride käigus käsitletud ja hinnatud.

Selle artiklis 45 kirjeldatud protseduuri käivitanud Taanis toimunud sündmuse osas oletatakse, et rekombinantne tüvi tekkis seafarmis ilmselt kahe vaktsiinidega Unistrain PRRS ja Suvaxyn PRRS MLV seotud PRRS MLV tüvega seotud rekombinatsiooni teel. Ehkki Suvaxyn PRRS MLV on tuvastatud ühe rekombinantse viiruse komponendina, puuduvad olemasolevate andmete alusel tõendid, mis viitaksid sellele, et selle tootega on seotud teiste modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinidega võrreldes suurem rekombinatsiooni võimalus. Samuti ei saa väita, et ainuüksi Suvaxyn PRRS MLV-le kuuluva genoomse järjestuse esinemine põhjustas täheldatud nakkuvuse. Arvatakse, et Taanis toimunud sündmus on seotud rekombinantse viiruse saastunud seemnevedeliku teel PRRS-viirusega karjadesse ülekandumisega, ent ei arvata, et see on konkreetset tootega Suvaxyn PRRS MLV seotud. Seega arvatakse, et see sündmus ei mõjuta Suvaxyn PRRS MLV kasulikkuse ja riski tasakaalu.

#### **Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed**

Asjaomane teave on ravimi omaduste kokkuvõttesse juba lisatud, et teavitada selle toote võimalikest riskidest sihtloomale, kasutajale, keskkonnale ja tarbijale ja anda nõu nende vältimise või

vähendamise kohta. Selle artiklis 45 kirjeldatud protseduuri kontekstis peetakse siiski vajalikuks rekombinatsiooni esinemise riski vähendamiseks täiendava teabe lisamist (vt eespool).

### **Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused**

Suvaxyn PRRS MLV riski ja kasulikkuse vahekorda peetakse tingimusel, et toote andmetele lisatakse täiendavad hoiatused, siiski üldiselt positiivseks.

## **Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused**

Arvestades, et:

- geneetilise rekombinatsiooni võimalust peetakse PRRS-viiruse loomulikuks omaduseks ja seda on teaduskirjanduses põhjalikult käsitletud;
- olemasolevate andmete alusel puuduvad tõendid, mis viitaksid sellele, et Suvaxyn PRRS MLV-ga on seotud teiste modifitseeritud PRRS-viiruse elusvaktsiinidega võrreldes suurem rekombinatsiooni tõenäosus;
- ei saa väita, et ainuüksi Suvaxyn PRRS MLV-le kuuluva genoomse järjestuse esinemine rekombinantsetes tüves põhjustas täheldatud nakkuvuse;
- lisaks on soovitatud lisada toote andmetele rekombinatsiooni esinemise riski vähendamiseks täiendavad hoiatused;
- veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et Suvaxyn PRRS MLV üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne;

veterinaarravimite komitee soovitas teha Suvaxyn PRRS MLV müügiloas A lisas kirjeldatud muudatuse.