

IV. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Suvaxyn PRRS MLV tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Suvaxyn PRRS MLV egy élő vakcina, amely aktív összetevőként 102,2-105,2 CCID₅₀ módosított élő sertés reprodukciós és légzőszervi szindróma (PRRS) vírust (96V198-a jelű törzset) tartalmaz adagonként. A vakcina PRRS-vírussal fertőzött környezetben lévő klinikailag egészséges sertések aktív immunizálására szolgál 1 napos kortól, a PRRS-vírus európai törzsei (1-es genotípussal) okozta fertőzés miatti virémia és orron keresztüli vírusürítés csökkentése érdekében.

A Suvaxyn PRRS MLV intramuszkuláris alkalmazásra szánt szuszpenziós injekció „líoifilizátum és oldószer szuszpenziós injekcióhoz”-ként kerül kiszerezésre. Egyetlen, 2 ml-es intramuszkuláris injekció formájában történő beadásra szolgál hízósertéseknek 1 napos kortól. A tenyészsüldők és kocák esetében a kocaállományba történő bevitel előtt 2 ml-es egyszeri intramuszkuláris adagot kell beadni, körülbelül 4 héttel a tenyésztés előtt. Hathavonta egyszer emlékeztető adagot kell beadni.

A vélhetően két vakcina, az Unistrain PRRS és a Suvaxyn PRRS MLV törzseiből kialakult rekombináns PRRS vírus izolálásáról szóló jelentéseket követően Dániában felfüggesztették a centrális eljárás keretében engedélyezett Suvaxyn PRRS MLV állatgyógyászati készítmény használatát. Úgy tűnik, hogy a rekombináns vírus a továbbított sperma útján jutott be egy kantelepre, majd később a sertésállományokba. A PRRS-naiv állományok a sperma útján bejutó rekombináns vírussal történő fertőződését a virulens PRRSV-törzsek által okozott klinikai tünetekhez vagy a fulmináns betegség tüneteire hasonló klinikai tünetek megjelenése alapján állapították meg. A betegség előfordulását körülbelül 40 gazdaságból erősítették meg.

A dán állategészségügyi és élelmiszerügyi hatóság 2019. november 5-én az elővigyázatosság elve alapján felfüggesztette a készítmény alkalmazhatóságát Dániában az állatok egészségének védelme és az új vírusvariánsok jövőbeni előfordulásának megelőzése érdekében. Dánia 2019. november 6-án a 726/2004/EK rendelet 45. cikke (4) bekezdésének megfelelően értesítette az Európai Bizottságot és az Európai Gyógyszerügynökséget a Suvaxyn PRRS MLV alkalmazásának felfüggesztéséről.

Ennek alapján az Európai Bizottság 2019. november 7-én a 726/2004/EK rendelet 45. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, és felkérte az CVMP-t, hogy értékelje a fenti aggályokat és ezek hatását a Suvaxyn PRRS MLV előny-kockázat profiljára. A CVMP véleményét 2020. május 31-ig kérték ki.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztatást és felvilágosítást nyújtott arról az időrendről és időpontról, amikor először tudomást szerzett arról, hogy a Suvaxyn PRRS MLV esetleg kapcsolatban állhat az érintett dániai gazdaságokban bekövetkező nemkívánatos eseményekkel. A forgalomba hozatali engedély jogosultja leírta a 726/2004/EK rendelet 49. cikkével összhangban hozott farmakovigilanciái intézkedéseket, és ennek alapján megállapítható, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja eleget tett farmakovigilanciái kötelezettségeinek.

2019 júliusában egy dániai PRRSV-negatív kanállományon a rutinszerű PRRSV megfigyelés során levett mintákban PRRSV-1-et észleltek. A sperma értékesítését a PRRS vírus jelenlétének megállapítását követően abbahagyták. A „Horsens vírustörzs” nevű törzset állítólag körülbelül 40 olyan állományban mutatták ki, amelyek a kantelepről származó spermát kaptak. Az állományokban megfigyelt klinikai tünetek közé tartoztak a szaporodási problémák, a malacok akár 60%-os mortalitása és egyes esetekben a kocák mortalitása.

A vírus levették a kantelep, egy szomszédos állomány és annak a 40 állománynak az egyedeitől, amelyben a sperma odajuttatását követően kitört a betegség, majd szekvenálást és elemzést végeztek rajta. Elvégezték a Horsens vírustörzs teljes genomszekvenálását, és azt 2020 márciusában közzétették a GenBank nyilvános adatbázisban (hozzáférési szám: MN603982)¹. A szekvenciaelemzést Kvisgaard *et al.* is közzétették 2020 márciusában².

A Horsens vírustörzs genetikai szekvenciájának Kvisgaard *et al.* által végzett elemzése és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett független elemzés azt mutatta, hogy ez a törzs olyan rekombináns, amelynek genomja főként két vakcinatörzsből, az Amervac-ból (Unistain PRRS) és a 96V198-ből (Suvaxyn PRRS MLV) származó genetikai anyagból (RNS) áll, ami arra enged következtetni, hogy a Horsens vírustörzs e két törzs rekombinációja. A 3-as nyitott leolvasási keretben (ORF3) a két szülői törzstől eltérő rövid szakasz megléte miatt azonban nem zárható ki teljes mértékben, hogy egy harmadik PRRSV törzs is szerepet játszott a rekombinációs eseményben. Bár Kvisgaard *et al.* valószínűtlennek tartották ezt a lehetőséget, az ebben a rövid szekvenciában megfigyelt mutációk viszonylag nagy száma és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon megállapítása, hogy a szekvenciák jobban hasonlítanak a vad izolátumokhoz, mint a vakcinatörzsek bármelyikéhez, alátámasztaná a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon véleményét, hogy az valószínűleg egy harmadik vad típusú törzsből származna. Ezt az érvelést követve a Horsens vírustörzs több egymást követő rekombinációs esemény eredményeként is kialakulhatott, amelyek során a Suvaxyn PRRS MLV törzs rekombinálódhatott egy Amervac-szerű törzssel, amely már keringhetett abban az állományban, ahol a rekombináció történt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja általánosságban már foglalkozott a PRRS vírusok rekombinációjának lehetséges kockázatával mind a két vad törzs, mind a módosított élő PRRSV vakcinatörzsek tekintetében, figyelembe véve a vírusok virulenciájának legújabb adatok alapján felmerülő visszatérését is. A PRRS vírusok genetikai rekombinációja nem zárható ki, ezért vad körülmények között bekövetkezhet. Általánosan elfogadott, hogy ilyen rekombináció a vad PRRSV törzsek, például a PRRS MLV törzsek között is előfordulhat. Ez évtizedek óta ismert, és a tudományos szakirodalomban is alaposan le van írva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vizsgálta azt is, hogy a rekombináns, CD163 PRRSV receptorvariánst expresszáló újszülött aranyhőrcsög vesesejtekhez (BHK-21) adaptált Suvaxyn PRRS vakcinavírus használata milyen mértékben járulhat hozzá a nagyobb genetikai variabilitáshoz, ami virulens vírusvariánsok megjelenéséhez vezethet a dániaiakhoz hasonló fogékony sertéspopulációkban. Bár a PRRSV-1 genetikai sokfélesége egy olyan meghatározott régióban, mint Dánia, nem ismerhető meg teljes mértékben, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a Suvaxyn PRRS vakcinavírust összehasonlította az ismert dán PRRSV-1 izolátumokkal, valamint más jóváhagyott PRRS MLV vakcinatörzsekkel. Az elemzés eredményei ahhoz a feltételezéshez vezettek, hogy a vakcinavírusok szorosabb kapcsolatban állnak egyes dán vad törzsekkel, mint néhány dán vad törzs a többi dán törzssel. Ennek alapján a Bizottság úgy ítéli meg, hogy a Suvaxyn PRRS MLV vakcinavírus nem növeli a sertéspopulációk genetikai sokféleségét a területen már meglévő sokféleség szintjénél jobban.

A jelen esetben és a rendelkezésre álló információk alapján nem lehet egyértelmű következtetést levonni a rekombináns Horsens vírustörzs virulenciájának mértékéről, sem a farmakovigilanciái adatokból/az események epidemiológiájából, sem annak genomszekvenciájából, sem a forgalombahozatali engedély jogosultja által a reprodukciós paraméterekre vonatkozóan végzett kísérleti vizsgálatból. Mindazonáltal a Dán Élelmezési és Mezőgazdasági Tanács által a fertőzött állományok termelési veszteségeiről szolgáltatott adatok azt mutatják, hogy az olyan klinikai

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)

tüneteket, mint a szaporodási problémák, a malacok nagy mortalitása és egyes esetekben a kocák mortalitása, a Horsens vírustörzs okozza.

A PRRS MLV vírus vad típusú virulens PRRS vírussal vagy más PRRS MLV vírussal történő rekombinációja azonban csak akkor fordulhat elő, ha mindkét vírus jelen van ugyanabban a gazdaságban. Mivel a módosított élő vakcinavírus általában képes szaporodni a beoltott sertésekben, az rekombinálandó a vad törzsekkel vagy más olyan vakcinatörzsekkel is, amelyek ugyanabban a sertésben egyidejűleg szaporodhatnak. Ha azonban ilyen rekombinációs esemény következne be, nem lehet előre jelezni a létrejövő rekombináns PRRS vírus virulenciáját és lehetséges hatásait. A rendelkezésre álló adatok alapján a Suvaxyn PRRS MLV esetében e tekintetben nem állapítottak meg más engedélyezett, módosított élő PRRSV vakcináktól eltérő különös aggodalomra okot adó problémákat.

Bár a Suvaxyn PRRS MLV-t a rekombináns vírus egyik összetevőjeként azonosították, a rendelkezésre álló adatok alapján nincs arra utaló bizonyíték, hogy ennél a termékénél nagyobb a rekombináció valószínűsége más módosított élő PRRS vakcinákhoz képest. Továbbá, bár elismert, hogy a PRRS-vírusok egymás közötti rekombinációja előfordulhat, és lehetséges, hogy a PRRS-fertőzéssel kapcsolatos klinikai tüneteket eredményez, ilyen események ritkán következnek be.

Ezért a módosított élő PRRS vakcinák használatakor figyelembe kell venni a vad PRRSV törzsek és a PRRS MLV törzsek rekombinációjának közismert általános lehetőségét, valamint az ilyen rekombinációs események lehetséges következményeit. Emellett a PRRS-vírusok cirkulációjának és terjedésének lehetőségét különleges óvintézkedésekkel kell korlátozni (pl. vakcinázás, a vakcinák meghatározott szabályok szerinti használata, biológiai biztonsági/biológiai védelmi intézkedések). Ezek az óvintézkedések azonban nemcsak a Suvaxyn PRRS MLV esetében relevánsak, hanem az EU-ban engedélyezett valamennyi módosított élő PRRS vakcina esetében is.

A PRRS MLV vírusok cirkulációs lehetőségeinek korlátozása, valamint e kockázat és a PRRS vírusok – köztük a PRRS vakcinatörzsek – közötti rekombináció gyakoriságának csökkentése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja kockázatcsökkentő intézkedéseket javasolt, amelyek a kísérőiratokban feltüntetendő figyelmeztető mondatokból, valamint az egy gazdaságon belül az egyik PRRS MLV vakcináról a másikra való áttérésre vonatkozó általánosabb iránymutatásból állnak. Ez az iránymutatás azon az elven alapul, hogy ugyanabban a gazdaságban ne alkalmazzanak egyidejűleg különböző PRRS MLV vakcinákat.

A CVMP úgy vélte, hogy a javasolt figyelmeztető mondatok általában érthetőek, és kisebb módosításokkal egyetértett azokkal. A készítmény jellemzői összefoglalójának 4.5 pontja és a használati utasítás ennek megfelelő 12. pontja a következőképpen módosul:

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

...

A PRRS vírussal eddig nem találkozott, újonnan érkező állatokat (pl. süldők PRRS negatív állományból történő cseréje) a PRRS vírussal már találkozott állatok állományába történő bevezetés előtt és a vemhesítés előtt kell vakcinázni

Ajánlott az állomány valamennyi egyedét a javasolt legkorábbi időpontban vakcinázni.

A PRRS vakcinatörzsek közötti rekombináció potenciális kockázatának elkerülés érdekében különböző PRRS MLV vakcinák nem alkalmazhatók egyidejűleg ugyanazon a farmon. Két vagy több kereskedelmi forgalomban kapható különféle PRRS MLV vakcina nem alkalmazható felváltva a keresztvédelem javításának szándékával.

Ezen túlmenően a bizottság elismerte, hogy az ilyen figyelmeztető mondatok az EU-ban engedélyezett más PRRS MLV vakcinákra is alkalmazandók, és a jövőben további megfontolásokat kell megfogalmazni ebben a kérdésben.

Az ugyanazon gazdaságon belül az egyik PRRS MLV vakcináról a másikra való áttérésre vonatkozóan javasolt részletesebb iránymutatás általánosságban szintén érthető. Az ilyen iránymutatásokat azonban nem szükséges közvetlenül a kísérőiratokban feltüntetni, hanem inkább a gazdaságokon belüli egyedi gazdálkodási intézkedésekbe kell beiktatni. Ezért arra a következtetésre jutottak, hogy a PRRS MLV vakcinák helyes és megfelelő használatáról (például a vakcinaváltásról) külön dokumentumot kell kidolgozni.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A Suvaxyn PRRS MLV módosított élő vakcina, amelynek hatóanyaga a sertés reprodukciós és légzőszervi szindróma (PRRS) vírus 96V198-as jelű törzse. Liofilizátum és oldószer szuszpenziós injekcióhoz.

A vakcina PRRS-vírussal fertőzött környezetben lévő klinikailag egészséges sertések aktív immunizálására szolgál 1 napos kortól, a PRRS-vírus európai törzsei (1-es genotípussal) okozta fertőzés miatti virémia és orron keresztüli vírusürítés csökkentése érdekében. A védelem 21 nappal az immunizálást követően alakul ki. A védelem az immunitást követően 26 hétig tart.

Az előnyök értékelése

A 45. cikk szerinti eljárás keretében nem vizsgálták felül a vakcina hatásosságát a közvetlen terápiás vagy további előnyök szempontjából.

Kockázatértékelés

A 45. cikk szerinti eljárás keretében nem vizsgálták felül a termék minőségét és célállat-biztonságát, valamint a felhasználóra, a környezetre és a fogyasztóra vonatkozó kockázatokat.

Konkrét potenciális kockázatok terméktípus és alkalmazás szerint:

A vakcinatörzs véletlen terjedése előfordulhat, mivel a termék élő attenuált vírust tartalmaz, és élő vírusorganizmusok kikerülhetnek a környezetbe.

A virulencia visszatérése lehetséges, mivel a készítmény élő attenuált vírust tartalmaz, amely képes osztódni és integrálódni. Nem észleltek azonban arra utaló jelet, hogy a sorozatos átoltások után a vakcinavírus ismét virulenssé vált volna.

Mivel ez a vakcinatörzs a beoltott sertésekben is képes szaporodni, rekombinálódhat ugyanabban a sertésben esetlegesen egyidejűleg szaporodó vad törzsekkel vagy más vakcinatörzsekkel. A PRRS vírusok, köztük a PRRS MLV törzsek genetikai rekombinációja természetes folyamat, és nem kizárható ki. Ez a tulajdonság évtizedek óta általánosan elismert és ismert, és a tudományos szakirodalomban is alaposan le van írva. Ezt a háttérrel figyelembe véve a Suvaxyn PRRS MLV első forgalombahozatali engedélyezési eljárása, valamint a nyomonkövetési eljárások során sor került a genetikai rekombinációval kapcsolatos lehetséges kockázatok vizsgálatára és értékelésére.

A 45. cikk szerinti jelen eljárást kiváltó dániai esemény tekintetében feltételezhető, hogy a rekombináns törzs egy sertésgazdaságban jelent meg, valószínűleg egy olyan rekombináció következtében, amely az Unistrain PRRS és a Suvaxyn PRRS MLV vakcinákból származó két PRRS MLV törzset érintette. Bár a Suvaxyn PRRS MLV-t a rekombináns vírus egyik összetevőjeként azonosították, a rendelkezésre álló adatok alapján nincs arra utaló bizonyíték, hogy ennél a termékénél nagyobb a

rekombináció valószínűsége más módosított élő PRRS vakcinákhoz képest. Ezenkívül nem állapítható meg, hogy a rekombináns törzsben megfigyelt virulenciaért kizárólag a Suvaxyn PRRS MLV-hez tartozó genomszekvenciák jelenléte a felelős. A dániai esemény összefüggésbe hozható a rekombináns vírus fertőzött sperma útján a PRRSV-naiv állományokba történő behurcolásával, ez azonban nem köthető kifejezetten a Suvaxyn PRRS MLV termékhez. Ezért úgy tekinthető, hogy ez az esemény nem befolyásolja a Suvaxyn PRRS MLV előny-kockázat értékelését.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójában már szerepelnek olyan helytálló információk, amelyek tájékoztatást nyújtanak e terméknek a célállatra, a felhasználóra, a környezetre és a fogyasztóra vonatkozó lehetséges kockázatairól, valamint tanácsot adnak e kockázatok megelőzésének vagy csökkentésének módjára vonatkozóan. E 45. cikk szerinti eljárás alapján azonban további információk hozzáadása szükséges a rekombináció kockázatának csökkentése érdekében (lásd fent).

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

Összességében a Suvaxyn PRRS MLV előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető, feltéve, hogy a kísérőiratokba belefoglalják a további figyelmeztetéseket.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a genetikai rekombináció lehetősége a PRRS vírusok saját belső tulajdonságának minősül, és a tudományos szakirodalomban alaposan le van írva;
- a rendelkezésre álló adatok alapján nincs arra utaló bizonyíték, hogy a rekombináció nagyobb valószínűséggel fordul elő a Suvaxyn PRRS MLV-nél, mint más módosított élő PRRSV vakcináknál;
- Nem állapítható meg, hogy kizárólag a rekombináns törzsben jelenlévő Suvaxyn PRRS MLV-hez tartozó genomikus szekvenciák jelenléte felelős-e a megfigyelt virulenciaért;
- javasolt a kísérőiratok további figyelmeztetésekkel való kiegészítése a rekombináció kockázatának csökkentése érdekében;
- a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Suvaxyn PRRS MLV általános előny-kockázat profilja pozitív marad;

a CVMP javasolja a Suvaxyn PRRS MLV forgalomba hozatali engedélyének az A. mellékletben említett módosítását.