

## **Viðauki IV**

**Vísindaleg niðurstaða og grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli**

# Heildarsamantekt vísindalegs mats á Suvaxyn PRRS MLV

## 1. Inngangur

Suvaxyn PRRS MLV er lifandi bóluefni sem inniheldur sem virka efnið breytta lifandi PRRS-veiru (æxlunar- og öndunarfæraheilkenni í svínum), stofn 96V198, við 102,2 -105,2 CCID50 á skammt. Það er ábent fyrir virka ónæmingu klínískt heilbrigðra svína frá fyrsta aldursdegi í umhverfi sem er smitað af PRRS-veiru, til að draga úr veirudreyra og nefúthellingu af völdum sýkinga af evrópskum stofni PRRS-veiru (arfgerð 1).

Suvaxyn PRRS MLV er framsett sem frostþurrkað og lausn til upphengingar fyrir inndælingu í vöðva. Það er ætlað sem inngjöf með einni 2 ml inndælingu í vöðva til að fita svín frá fyrsta aldursdegi. Sérstaklega þá er einn 2 ml skammtur í vöðva gefin gyltum til undaneldis fyrir innleiðingu þeirra í gyltuhjörðina, u.þ.b. 4 vikum fyrir æxlun. Aukalegur skammtur er gefinn á 6 mánaða fresti.

Eftir að tilkynnt var að einangruð hafði verið PRRS-veira sem talið var að væri raðbrigði af stofninum sem notaður var í tveimur bóluefnum, Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV, var leyfi til notkunar á dýralyfinu Suvaxyn PRRS MLV fellt tímabundið úr gildi í Danmörku. Raðbrigði veirunnar virðist hafa smitast í galtabú og í framhaldinu í svínahjörð í gegnum sæði. Staðfesting á raðbrigða veirusýkingu í gegnum sæði í hjörðum án PRRS-ónæmis tengdist klínískum einkennum sem voru sambærileg við einkenni eftir innleiðingu á meinvirkum PRRSV-stofni, þ.m.t. skyndilegur og alvarlegur sjúkdómur. Sjúkdómurinn hefur verið staðfestur á u.þ.b. 40 býlum.

Dönsk matvæla- og dýraheilbrigðisyfirvöld stöðvuðu notkun bóluefnisins í Danmörku þann 5. nóvember 2019 á grundvelli varúðarreglunnar, til að vernda heilbrigði dýra og hindra að ný afbrigði veirunnar kæmu upp í framtíðinni. Í samræmi við grein 45(4) reglugerðar (EB) nr. 726/2004, tilkynnti Danmörk þann 6. nóvember 2019, Framkvæmdastjórn ESB og Lyfjastofnun Evrópu um stöðvun á notkun Suvaxyn PRRS MLV.

Þess vegna setti Framkvæmdastjórn ESB þann 7. nóvember 2019 í gang ferli samkvæmt grein 45 reglugerðar (EB) nr. 726/2004 og það CVMP um að meta ofangreind vandamál og áhrif þeirra á sambandið á milli ávinnings og áhættu fyrir Suvaxyn PRRS MLV. Beðið var um álit CVMP fyrir 31. maí 2020.

## 2. Umræða um tiltæk gögn

Upplýsingar og útskýringar hafa verið veittar varðandi tímaröð og dagsetningar þegar MAH varð fyrst meðvitað um hugsanlegan þátt Suvaxyn PRRS MLV í tengslum við alvarleg atvik á býlunum í Danmörku sem urðu fyrir áhrifum. Lyfjagátaraðgerðum sem MAH hefur gripið til í samræmi við grein 49 reglugerðar (EB) nr. 726/2004 hefur verið lýst og draga má þá ályktun að MAH hafi uppfyllt skyldur sínar varðandi lyfjagát.

Í júlí 2019 var PRRSV-1 greind í sýnum sem safnað var sem hluta af reglulegu PRRSV-eftirliti í PRRSV-neikvæðu galtabýli í Danmörku. Sala á sæði var stöðvuð eftir að tilvist PRRS-veiru var staðfest. Stofninn sem nefndur er „Horsens veirustofninn“ var væntanlega greindur í u.þ.b. 40 hjörðum sem höfðu fengið sæði frá galtabúinu. Meðal þeirra klínísku einkenna sem vart varð við í hjörðunum voru ófrjósemi, grísadaði allt að 60% og í sumum tilfellum dauði gylta.

Veiran sem safnað var úr galtabúinu, frá hjörð í nágrenninu og frá þessum 40 hjörðum þar sem faraldur kom upp eftir að sæði var fengið frá galtabúinu, var raðgreind og efnagreind. Full raðgreining genamengis Horsens veirustofnsins var framkvæmd og hefur verið birt í opinbera gagnagrunninum

GenBank í mars 2020 (aðfanganúmer MN603982)<sup>1</sup>. Greining raðarinnar var einnig birt í mars 2020 af Kvisgaard o.fl.<sup>2</sup>.

Greining genaþar Horsens veirustofnsins framkvæmd af Kvisgaard o.fl. og óháð greining framkvæmd af MAH gáfu til kynna að þessi stofn sé raðbrigði hvers genamengi samanstandur að mestu leyti af erfðafni (RNA) fengnu úr tveimur stofnum bóluefnis, Amervac (Unistrain PRRS) og 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), sem bendir til þess að Horsens veirustofninn hafi orðið til sem afleiðing endurröðunar þessara stofna bóluefnis. Hinsvegar, vegna tilkvisstar stutts spotta raðar í opna lesamma 3 (ORF3) sem er ólíkur báðum yfirstofnunum, er ekki alveg hægt að útiloka möguleikann á því að þriðji PRRSV-stofninn væri hluti af endurröðunaratvikinu. Þó að Kvisgaard o.fl. teldu þennan möguleika ólíklegan þá styður það álit MAH að hann sé líklega afleiðdur af þriðja vettvangsstofninum að tiltölulega mikill fjöldi stökkbreytinga fannst í þessari stuttu röð og sú uppgötvun MAH að röðin sé líkari stofnum sem hafa verið einangraðir á vettvanginum heldur en bóluefnisstofnunum tveimur. Í framhaldi af þessari röksemdafærslu gæti Horsens veirustofninn einnig hafa orðið til sem afleiðing af röð endurröðunaratvika þar sem Suvaxyn PRRS MLV-stofninn gæti hafa endurraðast með Amervac-líkum stofni sem hefði þegar dreift sér í hjörðinni þegar endurröðunin átti sér stað.

MAH skoðaði hugsanlega hættu á endurröðun PRRS-veira almennt með tilliti til bæði vettvangsstofna og breyttra lifandi PRRSV-bóluefnisstofna, þ.m.t. afturhvarf til meinvirkni, á grundvelli nýlegra uppgötvana. Ekki er hægt að útiloka erfðafraeðilega endurröðun PRRS-veira og það gæti því gerst við aðstæður á vettvangi. Það er almennt viðurkennt að slíkar endurraðanir geta átt sér stað milli PRRSV-vettvangsstofna þ.m.t. PRRS MLV-stofna. Þetta hefur verið þekkt í áratugi og er vel lýst í vísindaritum.

Ennfremur fjallaði MAH um að hvaða marki notkun Suvaxyn PRRS-bóluefnisveiru sem er aðlöguð að raðbrigða nýrnafrumum hamstursunga (BHK-21), frumum sem sýna afbrigði af CD163 PRRSV-viðtaka gæti stuðlað að meiri erfðafraeðilegum fjölbreytileika sem gæti leitt til að fram komi meinvirkir veirustofnar í móttækilegum svínastofnum eins og þeim sem eru til staðar í Danmörku. Þótt að ekki sé hægt að þekkja að fullu erfðafraeðilegan fjölbreytileika PRRSV-1 á ákveðnu svæði eins og Danmörku þá þar MAH saman Suvaxyn PRRS-bóluefnisveiruna við þekktu einangraða danska PRRSV-1-stofna auk bóluefnisstofna annarra samþykktra PRRS MLV. Niðurstaða greiningarinnar leiddi til þeirrar ályktunar að bóluefnisstofnar séu meira skyldari sumum dönskum vettvangsstofnum en sumir danskir vettvangsstofnar eru skyldir innbyrðis. Byggt á þessu er talið að Suvaxyn PRRS MLV-bóluefnisveiran innleiði ekki stig erfðafraeðilegs fjölbreytileika í svínastofna fram yfir það stig fjölbreytileika sem þegar er til staðar á vettvanginum.

Í núverandi tilfelli og byggt á tiltækum upplýsingum er ekki hægt að draga neina ákveðna ályktun um stig meinvirkni raðbrigða Horsens veirustofnsins, hvorki af lyfjagátargögnum/faraldsfræði atvikanna, né genaröðinni og ekki af tilraunarannsókn á æxlunarpáttum framkvæmda af MAH. Engu að síður gefa gögnin frá Matvæla- og landbúnaðarráði Danmerkur um framleiðslutap í sýktum hjörðum til kynna að klínísk einkenni eins og ófrjósemi, mikill grísadauði og í sumum tilfellum gyltudauði sé af völdum Horsens veirustofnsins.

Hinsvegar getur endurröðunaratvik PRRS MLV-veiru með meinvirkri PRRS-vettvangsveiru eða milli tveggja PRRS MLV-veira aðeins átt sér stað þegar báðar veirur eru til staðar á sama búinu. Þar sem breyttur lifandi bóluefnisstofn getur almennt fjölgað sér í bólusetnum svínum þá hefur hann einnig getuna til að endurraðast með vettvangsstofnum eða öðrum bóluefnisstofnum sem gætu verið að fjölga sér samtímis í sama svíninu. Engu að síður ef slíkt endurröðunaratvik á sér stað er ekki hægt að spá neitt fyrir um meinvirknina og hugsanleg áhrif á raðbrigða PRRS-veiruna sem af þessu leiðir. Byggt

<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)

á tiltækum gögnum hafa engin vandamál verið auðkennd sérstaklega fyrir bóluþefnið Suvaxyn PRRS MLV sem eru ólík þeim hjá öðrum heimiluðum breyttum lifandi PRRSV-bóluþefnum í þessu samhengi.

Meðan Suvaxyn PRRS MLV hefur verið auðkennt sem einn af þáttunum í raðbrigða veiru, þá eru engar sannanir til á grundvelli tiltækra gagna sem gefa til kynna að auknar líkur á endurröðun séu tengdar þessu bóluþefni í samanburði við önnur breytt lifandi PRRS-bóluþefni. Þótt að auk þess sé viðurkennt að endurröðun á milli PRRS-veira getur átt sér stað og hugsanlega leitt til klínískra einkenna sem eru skyld PRRS-sýkingum, þá eru slík atvik talin vera fátíð.

Þegar notað er breytt lifandi PRRS-bóluþefni ætti því að taka tillit til hins vel þekkta möguleika á endurröðun PRRSV-vettvangsstofna og PRRS MLV-stofna og hugsanlegra afleiðinga slíks endurröðunaratviks. Auk þess ætti að takmarka tækifæri PRRS-veira til að dreifa sér og breiðast út með ákveðnum varúðarráðstöfunum (t.d. bólusetningu, notkun bóluþefnis samkvæmt ákveðnum reglum, ráðstafanir varðandi lífvernd/lífvarnir). Hinsvegar eiga þessar varúðarráðstafanir ekki aðeins við Suvaxyn PRRS MLV heldur einnig öll breytt lifandi PRRS-bóluþefni heimiluð í ESB.

Til að takmarka tækifæri PRRS MLV-veira til að dreifa sér og minnka þessa áhættu og tíðni endurröðana milli PRRS-veira þ.m.t. PRRS-bóluþefnisstofna hefur MAH lagt til áhættuminnkandi ráðstafanir sem samanstanda af viðvörunarsetningum sem setja skal með upplýsingunum um lyfið, auk þess almennari leiðbeiningar um breytingu úr einu PRRS MLV-bóluþefni í annað innan sama býlisins. Þessi leiðbeining byggist á þeirri meginreglu að nota ekki mismunandi PRRS MLV-bóluþefni á sama búinu á sama tíma.

CVMP áleit að viðvörunarsetningarnar sem lagðar voru til væru almennt skiljanlegar og samþykktu minniháttar breytingar á þeim. Hluta 4.5 af samantektinni á eiginleikum lyfsins og samsvarandi hluta 12 á fylgiseðlinum skal breyta á eftirfarandi hátt:

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir notkun í dýrum

...

*Nýlega innsett ~~þýr~~ kvendýr án ónæmis fyrir PRRS-veiru (t.d. gyltur sem skipt er út með úr hjörðum sem eru PRRS-veiru neikvæðar) ætti að bólusetja áður en þær eru settar í hjörð með dýrum sem eru án PRRS-ónæmis og fyrir æxlun.*

*Ráðlagt er að bólusetja öll svín innan hjarðar frá yngsta ráðlagða aldri og áfram.*

*Til að takmarka hugsanlega hættu á endurröðun milli PRRS-bóluþefnisstofna skal ekki nota mismunandi PRRS MLV-bóluþefni á sama búinu á sama tíma. Ekki skal víxla reglulega á milli tveggja eða fleiri fíanlegra PRRS MLV-bóluþefna í hjörð í þeim tilgangi að bæta víxlónæmi.*

Að auki hefur ráðið komið auga á að slíkar viðvörunarsetningar myndu einnig vera nothæfar fyrir önnur PRRS MLV-bóluþefni heimiluð í ESB og frekari ályktanir um þetta málefni ætti að gera í framtíðinni.

Ítarlegri leiðbeiningarnar sem lagt er til að gera fyrir breytingu úr einu PRRS MLV-bóluþefni í annað innan sama býlisins eru einnig almennt skiljanlegar. Hinsvegar er útfærsla slíkra leiðbeininga álitin ekki beint tengd upplýsingunum um lyfið heldur meira ákveðnum stjórnunaraðferðum innan býlisins. Því var niðurstaðan sú að þróa ætti sérstakt skjal um rétta og viðeigandi meðferð PRRS MLV-bóluþefna (þar með talið breytingu).

### 3. Mat á ávinningi og áhættu

#### Inngangur

Suvaxyn PRRS MLV er breytt lifandi bóluefni sem inniheldur PRRS-veiru (æxlunar- og öndunarfæraheilkenni í svínum), stofn 96V198, sem virka efnið. Það er framsett sem frostþurrkað og lausn til upphengingar fyrir inndælingu.

Þetta bóluefni er ábent fyrir virka ónæmingu klínískt heilbrigðra svína frá fyrsta aldursdegi í umhverfi sem er smitað af PRRS-veiru, til að draga úr veirudreyra og nefúthellingu af völdum sýkinga af evrópskum stofni PRRS-veiru (arfgerð 1). Byrjun ónæmis er 21 degi eftir bólusetningu. Ónæmið endist í 26 vikur eftir bólusetningu.

#### Mat á ávinningi

Í þessu ferli skv. grein 45 hefur gagnsemi bóluefnisins ekki verið yfirfarin hvað varðar beinan ávinning fyrir meðferð eða annan ávinning.

#### Áhættumat

Í þessu ferli skv. grein 45 hefur ekki verið farið yfir gæði bóluefnisins og öryggi dýranna sem það er notað á, auk áhættunnar fyrir notandann, umhverfið og neytandann.

#### Sérstakar hugsanlegar áhættur eftir tegund bóluefnis og notkun:

Óviljandi dreifing bóluefnisstofns getur átt sér stað þar sem bóluefnið inniheldur lifandi veiklaða veiru og lifandi lífverur geta komist í umhverfið.

Afturhvarf til meinvirkni er mögulegt þar sem bóluefnið inniheldur lifandi veiklaða veiru, sem hefur æxlunar- og sameiningargetu. Hinsvegar hefur ekki orðið vart við neitt sem bendir til þess að eftir raðræktanir bóluefnisveirunnar hafi orðið afturhvarf til meinvirkni.

Þar sem þessi bóluefnisstofn getur líka fjölgað sér í bólusettingum svínum þá hefur hann getuna til að endurraðast með vettvangsstofnum eða öðrum bóluefnisstofnum sem gætu verið að fjölga sér samtímis í sama svíninu. Erfðafræðileg endurröðun PRRS-veira þ.m.t. PRRS MLV-stofna er náttúrulegt ferli og ekki hægt að útiloka. Þessi eiginleiki er almennt viðurkenndur og hefur verið þekktur í áratugi og vel lýst í vísindaritum. Með þennan bakgrunn í huga hefur hugsanleg áhætta sem tengist erfðafræðilegri endurröðun verið skoðuð og metin í upphaflega ferlinu fyrir markaðsleyfi Suvaxyn PRRS MLV og auk þess í eftirfylgniferlum.

Með tilliti til atvikanna í Danmörku, sem settu af stað þetta ferli skv. grein 45, þá er gert ráð fyrir að endurröðunarstofninn hafi orðið til á svínabúi sennilega með endurröðunaratviki þar sem tveir PRRS MLV-stofnar komu við sögu tengdir bóluefninum Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV. Meðan Suvaxyn PRRS MLV hefur verið auðkennt sem einn af þáttunum í raðbrigða veiru, þá eru engar sannanir til á grundvelli tiltækra gagna sem gefa til kynna að auknar líkur á endurröðun séu tengdar þessu bóluefni í samanburði við önnur breytt lifandi PRRS-bóluefni. Að auki er ekki hægt að fullyrða að það eitt og sér að genaraðir sem tilheyrðu Suvaxyn PRRS MLV voru til staðar í raðbrigða stofninum sé ástæðan fyrir þeirri meinvirkni sem vart varð við. Atvikið í Danmörku er talið tengt innleiðingu raðbrigða veiru í hjörðum án PRRS-ónæmis með smiti í gegnum smitað sæði, hinsvegar er þetta ekki talið tengjast sérstaklega bóluefninu Suvaxyn PRRS MLV. Þess vegna er talið að þetta atvik hafi ekki áhrif á mat á ávinningi og áhættu af Suvaxyn PRRS MLV.

#### Ráðstafanir til að stjórna og draga úr áhættu

Viðeigandi upplýsingar eru þegar innifaldar í samantekt á eiginleikum lyfs til að upplýsa um hugsanlega áhættu vegna þessa bóluefnis, sem tengist dýrinu sem það er notað á, notanda, umhverfi og neytanda

og til að veita ráðleggingar um hvernig á að hindra eða draga úr þessari áhættu. Hinsvegar er talið nauðsynlegt að bæta við frekari upplýsingum til að minnka áhættuna á að endurröðun eigi sér stað í samhengi þessa ferlis skv. grein 45 (sjá hér á undan).

### **Mat og niðurstöður varðandi samband milli ávinnings og áhættu**

Á heildina litið er sambandið á milli ávinnings og áhættu vegna Suvaxyn PRRS MLV talið vera jákvætt, háð því að veittar séu viðbótar viðvaranir í upplýsingunum um lyfið.

## **Grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli**

þar sem

- getan til erfðafræðilegrar endurröðunar er talin vera eðlislægur eiginleiki PRRS-veira og er vel lýst í vísindaritum;
- grundvallað á tiltækum gögnum eru engar sannanir til sem styðja að auknar líkur á endurröðun séu tengdar Suvaxyn PRRS MLV í samanburði við önnur breytt lifandi PRRSV-bóluefni;
- Ekki er hægt að fullyrða að það eitt og sér að genaraðir sem tilheyrðu Suvaxyn PRRS MLV voru til staðar í raðbrigða stofninum sé ástæðan fyrir þeirri meinvirkni sem vart varð við;
- mælt hefur verið með því að bæta frekari viðvörðunum við upplýsingarnar um lyfið til að minnka hættuna á því að endurröðun eigi sér stað;
- CVMP dró þá ályktun að á heildina litið væri samband áhættu og ávinnings fyrir Suvaxyn PRRS MLV áfram jákvætt;

CVMP hefur mælt með breytingu á markaðsleyfi fyrir Suvaxyn PRRS MLV eins og vísað er til í viðauka A.