

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki informacyjnej**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Suvaxyn PRRS MLV

## 1. Wprowadzenie

Suvaxyn PRRS MLV to żywa szczepionka, która zawiera jako czynny składnik zmodyfikowany żywy wirus zespołu rozrodczo-oddechowego świń (PRRS), szczep 96V198, podawany w ilości 102,2–105,2 CCID<sub>50</sub> na dawkę. Jest wskazana w celu czynnego uodpornienia klinicznie zdrowych świń od 1. dnia życia w środowisku skażonym wirusem PRRS oraz zmniejszenia wiremii i wydalania wirusa z nosa spowodowanych zakażeniem europejskimi szczepami wirusa PRRS (genotyp 1).

Preparat Suvaxyn PRRS MLV ma postać liofilizatu i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych. Jest przeznaczony do podawania w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym o objętości 2 ml tucznikom od 1. dnia życia. W szczególności w przypadku loszek i loch hodowlanych pojedynczą domięśniową dawkę o objętości 2 ml podaje się przed wprowadzeniem do stada loch, około 4 tygodni przed ich rozmnażaniem. Pojedynczą dawkę przypominającą podaje się co 6 miesięcy.

Po doniesieniach o izolacji wirusa PRRS, który uważano za rekombinant pochodzący ze szczepów zastosowanych w dwóch szczepionkach – Unistrain PRRS i Suvaxyn PRRS MLV – w Danii zawieszono stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego Suvaxyn PRRS MLV dopuszczonego do obrotu w procedurze scentralizowanej. Wydaje się, że rekombinowany wirus został przeniesiony do stacji knurów, a następnie do stad trzody chlewnej przez nasienie. Ustalenie zakażenia rekombinowanym wirusem przez nasienie w stadach wolnych wcześniej od PRRS wiązało się z występowaniem objawów porównywalnych do manifestacji klinicznych po wprowadzeniu zjadliwych szczepów PRRSV, w tym choroby o przebiegu piorunującym. Chorobę potwierdzono w mniej więcej 40 gospodarstwach rolnych.

Duński urząd ds. weterynarii i żywności zawiesił stosowanie tego produktu w Danii w dniu 5 listopada 2019 r. na podstawie zasady ostrożności podjętej w celu ochrony zdrowia zwierząt i zapobiegania pojawianiu się nowych wariantów wirusa w przyszłości. Zgodnie z art. 45 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w dniu 6 listopada 2019 r. Dania powiadomiła Komisję Europejską i Europejską Agencję Leków o zawieszeniu stosowania preparatu Suvaxyn PRRS MLV.

W dniu 7 listopada 2019 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie art. 45 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) z wnioskiem o ocenę wspomnianych wyżej zastrzeżeń oraz ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Suvaxyn PRRS MLV. CVMP proszono o wydanie opinii do 31 maja 2020 r.

## 2. Omówienie dostępnych danych

Przedstawiono informacje i wyjaśnienia dotyczące chronologii i terminów, w których podmiot odpowiedzialny po raz pierwszy dowiedział się o potencjalnym związku preparatu Suvaxyn PRRS MLV ze zdarzeniami niepożądanymi w dotkniętych zakażeniem gospodarstwach rolnych w Danii. Opisano działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podjęte przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z art. 49 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i można stwierdzić, że podmiot odpowiedzialny wypełnił swoje obowiązki w zakresie monitorowania bezpieczeństwa leku.

W lipcu 2019 r. PRRSV-1 wykryto w próbkach pobranych w Danii w ramach rutynowego nadzoru nad obecnością PRRSV w stacji knurów z ujemnym wynikiem w kierunku PRRSV. Po potwierdzeniu obecności wirusa PRRS zaprzestano sprzedaży nasienia. Szczep nazwany szczepem wirusa z Horsens został prawdopodobnie wykryty w 40 stadach, które otrzymały nasienie ze stacji knurów.

Obserwowane w stadach objawy kliniczne obejmowały problemy z rozmnażaniem, śmiertelność prosiąt sięgającą maksymalnie 60%, a w niektórych przypadkach śmiertelność loch.

Zsekwencjonowano i przeanalizowano wirusa pobranego ze stacji knurów, z sąsiedniego stada oraz z tych 40 stad, w których występowały ogniska zakażeń po otrzymaniu nasienia ze stacji knurów. Przeprowadzono pełne sekwencjonowanie genomu szczepu wirusa z Horsens, co zostało opublikowane w publicznej bazie danych GenBank w marcu 2020 r. (numer dostępu MN603982)<sup>1</sup>. Analizę sekwencji opublikowali również w marcu 2020 r. Kvisgaard i wsp.<sup>2</sup>

Analiza sekwencji genetycznej szczepu wirusa z Horsens, którą przeprowadzili Kvisgaard i wsp., oraz niezależna analiza wykonana przez podmiot odpowiedzialny wykazały, że szczep ten jest rekombinantem, którego genom składa się głównie z materiału genetycznego (RNA) pochodzącego z dwóch szczepów szczepionkowych – Amervac (Unistrain PRRS) oraz 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV) – co sugeruje, że szczep wirusa z Horsens powstał w wyniku rekombinacji tych szczepów szczepionek. Jednak istnienie krótkiego odcinka sekwencji w otwartej ramce odczytu 3 (ORF3), który różni się od obu szczepów rodzicielskich, nie pozwala całkowicie wykluczyć tego, że w to doprowadzające do rekombinacji zdarzenie zaangażowany był również trzeci szczep PRRSV. Chociaż Kvisgaard i wsp. uznali tę możliwość za mało prawdopodobną, to stosunkowo duża liczba mutacji zaobserwowana w tej krótkiej sekwencji oraz odkrycie podmiotu odpowiedzialnego, że sekwencja jest bardziej podobna do izolatów wirusów dzikich niż do któregośkolwiek ze szczepów szczepionkowych, potwierdziłyby pogląd podmiotu odpowiedzialnego, że rekombinant najprawdopodobniej wywodziłby się jeszcze z trzeciego szczepu dzikiego. Według tego uzasadnienia szczep wirusa z Horsens mógł również powstać w wyniku serii zdarzeń rekombinacyjnych, zgodnie z którymi szczep zawarty w preparacie Suvaxyn PRRS MLV mógł rekombinować ze szczepem podobnym do Amervac, który już krążyłby w stadzie, zanim nastąpiła rekombinacja.

Na podstawie ostatnich odkryć podmiot odpowiedzialny zajął się możliwym ryzykiem rekombinacji wirusów PRRS w odniesieniu zarówno do szczepów dzikich, jak i zmodyfikowanych żywych szczepów szczepionkowych PRRSV, w tym powrotem do ich zjadliwości. Nie można wykluczyć rekombinacji genetycznej wirusów PRRS i dlatego może ona wystąpić w warunkach pozalaboratoryjnych. Powszechnie uznaje się, że taka rekombinacja może wystąpić między szczepami dzikimi PRRSV, w tym szczepami PRRS MLV. Jest to znane od dziesięcioleci i dobrze opisane w piśmiennictwie naukowym.

Ponadto podmiot odpowiedzialny omówił, w jakim stopniu zastosowanie wirusa szczepionkowego w Suvaxyn PRRS MLV, przystosowanego do rekombinowanych komórek nerki młodego chomika (BHK-21), w których dochodzi do ekspresji odmiany receptora CD163 PRRSV, mogłoby przyczynić się do większej zmienności genetycznej, potencjalnie prowadzącej do pojawienia się zjadliwych odmian wirusa w podatnych populacjach świń, takich jak te obecne w Danii. Chociaż różnicowanie genetyczne PRRSV-1 w określonym regionie, takim jak Dania, może nie być w pełni znane, to podmiot odpowiedzialny porównał wirusa szczepionkowego w Suvaxyn PRRS MLV ze znanymi duńskimi izolatami PRRSV-1, a także ze szczepami szczepionkowymi innych zatwierdzonych PRRS MLV. Wyniki analizy doprowadziły do założenia, że wirusy szczepionkowe są bliżej spokrewnione z niektórymi duńskimi szczepami dzikimi niż niektóre duńskie szczepy dzikie same ze sobą. Na tej podstawie uważa się, że wirus szczepionkowy w Suvaxyn PRRS MLV nie wprowadza większej różnorodności genetycznej do populacji świń niż już istniejący poziom zróżnicowania.

W tym przypadku i na podstawie dostępnych informacji nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków o poziomie zjadliwości rekombinowanego szczepu wirusa z Horsens — ani na podstawie danych z

---

<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)

nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii/danych epidemiologicznych dotyczących zdarzeń, ani na podstawie jego sekwencji genowej, ani na podstawie eksperymentalnego badania parametrów reprodukcyjnych przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny. Niemniej dane przedstawione przez Duńską Radę ds. Żywności i Rolnictwa, dotyczące strat produkcyjnych w zakażonych stadach, wskazują, że objawy kliniczne, takie jak problemy z rozmnażaniem, wysoka śmiertelność prosiąt, a w niektórych przypadkach śmiertelność loch, są spowodowane przez szczep wirusa z Horsens.

Jednak zdarzenia, w których dochodzi do rekombinacji wirusa PRRS MLV ze zjadliwym wirusem PRRS szczepu dzikiego lub między dwoma wirusami PRRS MLV, mogą wystąpić tylko w obecności obu wirusów w tym samym gospodarstwie rolnym. Ponieważ zmodyfikowany żywy wirus szczepionkowy jest na ogół zdolny do replikacji u zaszczepionych nim świń, może również rekombinować ze szczepami dzikimi wirusa lub z innymi szczepami szczepionkowymi, które mogą być jednocześnie replikowane u tej samej świni. Mimo to jeśli dojdzie do takiej rekombinacji, nie można przewidzieć zjadliwości ani prawdopodobnych efektów powstałego zrekombinowanego wirusa PRRS. Opierając się na dostępnych danych, nie stwierdzono specyficznych dla produktu Suvaxyn PRRS MLV problemów, które różniłyby się pod tym względem od innych zarejestrowanych zmodyfikowanych żywych szczepionek PRRSV.

Chociaż preparat Suvaxyn PRRS MLV został zidentyfikowany jako jeden ze składników zrekombinowanego wirusa, to dostępne dane nie dostarczają dowodów wskazujących, że z tym produktem wiąże się zwiększone prawdopodobieństwo rekombinacji w porównaniu z innymi zmodyfikowanymi żywymi szczepionkami PRRS. Ponadto chociaż przyznaje się, że może wystąpić rekombinacja między wirusami PRRS i prawdopodobnie powodować objawy kliniczne związane z zakażeniem PRRS, to takie zdarzenia uważa się za rzadkie.

Zatem podczas stosowania zmodyfikowanych żywych szczepionek PRRS należy wziąć pod uwagę dobrze znaną ogólną możliwość rekombinacji szczepów dzikich PRRSV oraz szczepów PRRS MLV, a także potencjalne następstwa takich rekombinacji. Na dodatek możliwość krążenia w środowisku i rozprzestrzeniania się wirusów PRRS powinna zostać ograniczona przez szczegółowe środki zapobiegawcze (np. szczepienie, stosowanie szczepionek zgodnie z określonymi przepisami, środki bezpieczeństwa biologicznego/ochrony biologicznej). Te środki ostrożności dotyczą jednak nie tylko preparatu Suvaxyn PRRS MLV, lecz także wszystkich zmodyfikowanych żywych szczepionek PRRS zarejestrowanych w UE.

W celu ograniczenia możliwości rozprzestrzeniania się wirusów PRRS MLV i zmniejszenia tego ryzyka oraz częstotliwości rekombinacji między wirusami PRRS, w tym szczepami szczepionkowymi PRRS, podmiot odpowiedzialny zaproponował środki zmniejszające ryzyko, obejmujące umieszczenie ostrzeżeń, które należy zawrzeć w drukach informacyjnych, a także bardziej ogólne wytyczne dotyczące przejścia z jednej szczepionki PRRS MLV na inną w obrębie tego samego gospodarstwa rolnego. Opisywane wytyczne oparte są na zasadzie, aby nie stosować różnych szczepionek PRRS MLV w jednym gospodarstwie rolnym w tym samym czasie.

CVMP uznał, że proponowane ostrzeżenia są ogólnie zrozumiałe, i zgodził się na ich niewielkie modyfikacje. Punkt 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz odpowiadający mu punkt 12 ulotki informacyjnej należy zmienić w następujący sposób:

Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu u zwierząt

...

Przed wprowadzeniem do stada zwierząt niewystawionych wcześniej na wirusa PRRS i przed ciążą należy zaszczepić nowo wprowadzone niewystawione na wirusa PRRS samice (np. loszki pochodzące ze stad PRRSVnegatywnych).

*Zaleca się szczepienie wszystkich świń w stadzie po osiągnięciu najniższego wieku rekomendowanego do szczepienia.*

*W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka rekombinacji między szczepami szczepionki przeciw PRRS nie należy jednocześnie stosować różnych szczepionek PRRS MLV w tym samym gospodarstwie. Nie należy rutynowo rotować dwóch, lub więcej, szczepionek PRRS MLV będących w obrocie w danym stadzie w celu polepszenia ochrony krzyżowej.*

Ponadto Komitet stwierdził, że takie ostrzeżenia będą miały również zastosowanie do innych szczepionek PRRS MLV zarejestrowanych w UE, a dalsze rozważania w tej sprawie należy przesunąć w przyszłość.

Bardziej szczegółowe wytyczne dotyczące przejścia z jednej szczepionki PRRS MLV na inną w ramach tego samego gospodarstwa rolnego są także ogólnie zrozumiałe. Wdrożenie takich wytycznych nie jest jednak bezpośrednio związane z drukami informacyjnymi, ale bardziej ze szczególnymi środkami postępowania w gospodarstwach rolnych. Dlatego też stwierdzono, że należy opracować oddzielny dokument na temat prawidłowego i właściwego stosowania szczepionek PRRS MLV (w tym przejścia z jednej szczepionki na inną).

### **3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

#### **Wprowadzenie**

Suvaxyn PRRS MLV to zmodyfikowana żywa szczepionka zawierająca jako czynny składnik wirusa zespołu rozrodczo-oddechowego świń, szczep 96V198. Preparat ma postać liofilizatu i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Celem tej szczepionki jest czynne uodpornienie klinicznie zdrowych świń od 1. dnia życia w środowisku skażonym wirusem PRRS oraz zmniejszenie wiremii i wydalania wirusa z nosa spowodowanych zakażeniem europejskimi szczepami wirusa PRRS (genotyp 1). Początek odporności następuje 21 dni po szczepieniu. Czas trwania odporności wynosi 26 tygodni po szczepieniu.

#### **Ocena korzyści**

Skuteczność szczepionki nie została oceniona w kategoriach bezpośrednich lub dodatkowych korzyści terapeutycznych w ramach procedury opisanej w art. 45.

#### **Ocena ryzyka**

Jakość produktu, bezpieczeństwo zwierząt, dla których przeznaczona jest szczepionka, ani zagrożenia dla użytkownika, środowiska i konsumenta nie zostały ocenione w ramach procedury opisanej w art. 45.

Szczególne potencjalne zagrożenia w zależności od rodzaju produktu i zastosowania:

Możliwe jest niezamierzone rozprzestrzenianie się szczepu szczepionkowego, ponieważ produkt zawiera żywego atenuowanego wirusa i może dojść do wprowadzenia żywych mikroorganizmów do środowiska.

Powrót do zjadliwości jest możliwy, ponieważ produkt zawiera żywego atenuowanego wirusa z potencjałem replikacji lub integracji. Nie zaobserwowano jednak, aby po kolejnych pasażach wirus szczepionkowy powrócił do zjadliwości.

Ponieważ ten szczep szczepionkowy jest również zdolny do replikacji u zaszczepionych nim świń, może rekombinować ze szczepami dzikimi wirusa lub z innymi szczepami szczepionkowymi, które mogą być jednocześnie replikowane u tej samej świni. Rekombinacja genetyczna wirusów PRRS, w tym szczepów PRRS MLV, jest procesem naturalnym i nie można jej wykluczyć. Jest to na ogół potwierdzone i znane

od dziesięcioleci oraz dobrze opisane w piśmiennictwie naukowym. Biorąc pod uwagę opisane tło, możliwe zagrożenia związane z rekombinacją genetyczną zostały uwzględnione i ocenione we wstępnej procedurze udzielania zezwoleń dla produktu Suvaxyn PRRS MLV, a także w dalszym postępowaniu.

W odniesieniu do zdarzenia w Danii, które uruchomiło procedurę na podstawie art. 45, zakłada się, że rekombinowany szczep pojawił się w gospodarstwie rolnym hodującym świnie prawdopodobnie w wyniku epizodu rekombinacji obejmującego dwa szczepy PRRS MLV związane ze szczepionkami Unistrain PRRS oraz Suvaxyn PRRS MLV. Chociaż preparat Suvaxyn PRRS MLV został zidentyfikowany jako jeden ze składników rekombinowanego wirusa, to dostępne dane nie dostarczają dowodów wskazujących, że z tym produktem wiąże się zwiększone prawdopodobieństwo rekombinacji w porównaniu z innymi zmodyfikowanymi żywymi szczepionkami PRRS. Ponadto nie można stwierdzić, że tylko obecność sekwencji genomowych należących do preparatu Suvaxyn PRRS MLV w rekombinowanym szczepie jest odpowiedzialna za obserwowaną zjadliwość. Zdarzenie, do którego doszło w Danii, uznaje się za związane z wprowadzeniem rekombinowanego wirusa do stad wolnych wcześniej od PRRSV w wyniku przeniesienia przez skażone nim nasienie, ale nie uznaje się, że jest to związane konkretnie z produktem Suvaxyn PRRS MLV. Dlatego uważa się, że to zdarzenie nie wpływa na ocenę stosunku korzyści do ryzyka w przypadku preparatu Suvaxyn PRRS MLV.

### **Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko**

W ChPL zawarto już odpowiednie informacje o związanych z tym produktem potencjalnych zagrożeniach dla zwierząt, dla których jest on przeznaczony, użytkownika, środowiska i konsumenta w celu udzielenia porady, w jaki sposób zapobiegać tym zagrożeniom lub je ograniczać. Jednak dodanie dalszych informacji w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia rekombinacji uważa się za konieczne w kontekście procedury zgodnej z art. 45 (zob. powyżej).

### **Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka**

Ogólnie stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Suvaxyn PRRS MLV uznaje się za pozytywny pod warunkiem umieszczenia dodatkowych ostrzeżeń w drukach informacyjnych.

## **Podstawy zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki informacyjnej**

Mając na uwadze, co następuje:

- możliwość rekombinacji genetycznej uważa się za swoistą właściwość wirusów PRRS i jest ona dobrze opisana w piśmiennictwie naukowym;
- na podstawie dostępnych danych nie ma dowodów wskazujących, że zwiększone prawdopodobieństwo rekombinacji jest związane ze szczepionką Suvaxyn PRRS MLV w porównaniu z innymi zmodyfikowanymi żywymi szczepionkami PRRSV;
- nie można stwierdzić, że tylko obecność sekwencji genomowych należących do preparatu Suvaxyn PRRS MLV w rekombinowanym szczepie jest odpowiedzialna za obserwowaną zjadliwość;
- zaleca się jest dodanie dalszych ostrzeżeń do druków informacyjnych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia rekombinacji;
- CVMP zdecydował, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu Suvaxyn PRRS MLV pozostaje pozytywny;

CVMP zalecił poprawkę do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Suvaxyn PRRS MLV, o której mowa w aneksie A.