

## **Príloha IV**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne  
charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii  
pre používateľa**

# **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Suvaxyn PRRS MLV**

## **1. Úvod**

Suvaxyn PRRS MLV je živá očkovačacia látka, ktorá obsahuje ako liečivo modifikovaný živý vírus reprodukčného a respiračného syndrómu ošípaných (PRRS – porcine reproductive and respiratory syndrome), kmeň 96V198, 102,2 – 105,2 CCID50 (50 % infekčná dávka pre bunkovú kultúru) na jednu dávku. Je určená na aktívnu imunizáciu klinicky zdravých ošípaných od 1 dňa života v prostredí kontaminovanom vírusom PRRS na zníženie virémie a nazálneho vylučovania vírusu spôsobeného infekciou európskymi kmeňmi PRRS vírusu (genotyp 1).

Suvaxyn PRRS MLV sa poskytuje ako lyofilizát a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu na intramuskulárne podanie. Je určený na podanie jednej 2 ml intramuskulárnej injekcie ošípaným na výkrm od 1 dňa života. Chovným prasničkám a prasniciam sa podáva jedna 2 ml intramuskulárna dávka pred zaradením prasnice do stáda približne 4 týždne pred začiatkom reprodukčného chovu. Revakcinácia jednou dávkou sa robí každých 6 mesiacov.

Po správach o izolovaní vírusu PRRS, o ktorom sa predpokladá, že je rekombinantom kmeňov používaných vo dvoch očkovačiacich látkach, Unistrain PRRS a Suvaxyn PRRS MLV, bolo používanie centrálne registrovaného veterinárneho lieku Suvaxyn PRRS MLV v Dánsku pozastavené.

Rekombinantným vírusom sa zrejme infikovala stanica na chov kancov a následne sa preniesol spermou na stáda ošípaných. Vznik rekombinantnej vírusovej infekcie prostredníctvom spermy v stádach, ktoré nie sú PRRS vírus naivné, bol spojený s klinickými príznakmi porovnateľnými s prejavmi po infikovaní virulentnými kmeňmi vírusu PRRS vrátane fulminantného ochorenia. Ochorenie sa potvrdilo na približne 40 farmách.

Dánska veterinárna a potravinová správa pozastavila 5. novembra 2019 používanie lieku v Dánsku na základe zásady predbežnej opatrnosti s cieľom chrániť zdravie zvierat a zabrániť vzniku nových variantov vírusu v budúcnosti. Dánsko oznámilo 6. novembra 2019 Európskej komisii a Európskej agentúre pre lieky pozastavenie používania lieku Suvaxyn PRRS MLV v súlade s článkom 45 ods. 4 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Európska komisia iniciovala preto 7. novembra 2019 postup podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala Výbor pre lieky na veterinárne použitie, aby posúdil vyššie uvedené výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Suvaxyn PRRS MLV. Stanovisko Výboru pre lieky na veterinárne použitie sa požadovalo do 31. mája 2020.

## **2. Diskusia o dostupných údajoch**

Boli poskytnuté informácie a objasnenie, čo sa týka chronológie a dátumov, kedy sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh prvýkrát dozvedel o prípadnej spojitosti lieku Suvaxyn PRRS MLV s nežiaducimi udalosťami na postihnutých farmách v Dánsku. Boli opísané činnosti dohľadu nad liekmi, ktoré podnikol držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkom 49 nariadenia (ES) č. 726/2004 a je možné konštatovať, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil svoje záväzky, ktoré súvisia s dohľadom nad liekmi.

V júli 2019 bol vírus PRRS typu 1 (PRRSV-1) zistený vo vzorkách odobratých ako súčasť rutinného sledovania vírusu PRRS na stanici na chov kancov v Dánsku, kde nebol vírusu PRRS prítomný. Predaj spermy bol po potvrdení prítomnosti vírusu PRRS zastavený. Kmeň nazvaný „horsenský vírusový kmeň“ bol údajne zistený asi u 40 stád, ktoré prijali spermou od stanice na chov kancov. Klinické

príznaky pozorované u stád zahŕňali reprodukčné zlyhania, mortalitu prasiatok až do úrovne 60 % a v niektorých prípadoch mortalitu prasníc.

Vírus odobratý zo stanice na chov kancov, od susedného stáda a z týchto 40 stád, ktoré zaznamenali vypuknutie po prijatí spermy zo stanice na chov kancov, bol sekvenovaný a analyzovaný. Vykonal sa úplné sekvenovanie genómov horsenského vírusového kmeňa, ktoré bolo zverejnené vo verejnej databáze GenBank v marci 2020 (prístupové číslo MN603982)<sup>1</sup>. Analýzu sekvencie taktiež zverejnila v marci 2020 Kvisgaardová *et al.*<sup>2</sup>

Analýza genetickej sekvencie horsenského vírusového kmeňa, ktorú vykonala Kvisgaardová *et al.*, a nezávislá analýza, ktorú vykonal držiteľ povolenia na uvedenie na trh poukazovala na to, že tento kmeň je rekombinant, ktorého genóm je z veľkej časti tvorený genetickým materiálom (RNA) pochádzajúcim z dvoch kmeňov očkovacích látok, Amervac (Unistain PRRS) a 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), naznačujúc, že horsenský vírusový kmeň vznikol v dôsledku rekombinácie týchto dvoch kmeňov očkovacích látok. Existencia krátkeho sekvenčného úseku v otvorenom čítacom rámci 3 (ORF3 – open reading frame 3), ktorý sa odlišuje od oboch rodičovských kmeňov, však neumožňuje úplne vylúčiť možnosť, že do prípadu rekombinácie bol taktiež zapojený tretí kmeň vírusu PRRS. Hoci Kvisgaardová *et al.* považuje túto možnosť za nepravdepodobnú, relatívne veľký počet mutácií pozorovaný v tejto krátkej sekvencii a zistenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že sekvencia sa viac podobá kmeňovým izolátom ako ktorémukoľvek z kmeňov očkovacích látok, by potvrdzovali názor držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že by z najväčšou pravdepodobnosťou pochádzal z tretieho kmeňového vírusu. Podľa tohto odôvodnenia by mohol horsenský vírusový kmeň vzniknúť ako dôsledok série prípadov rekombinácie, pri ktorých sa kmeň Suvaxyn PRRS MLV mohol znova zlúčiť s kmeňom podobným ako v lieku Amervac, ktorý už koloval v stáde, kde došlo k rekombinácii.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa na základe nedávnych zistení zaoberal prípadným rizikom rekombinácie vírusov PRRS vo všeobecnosti s ohľadom na kmeňový vírus a modifikované živé kmene očkovacích látok vírusu PRRS vrátane návratu k virulencii. Nie je možné vylúčiť genetickú rekombináciu vírusov PRRS a preto k nej môže dochádzať v terénnych podmienkach. Všeobecne sa uznáva, že k takejto rekombinácii môže dôjsť medzi kmeňovým vírusom PRRS vrátane kmeňov PRRS MLV. Je to známe už desaťročia a dobre vysvetlené vo vedeckej literatúre.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho uvažoval o tom, do akej miery by používanie vírusu očkovacej látky Suvaxyn PRRS, ktorý je prispôsobený rekombinantným obličkovým bunkám mláďat škrečkov (BHK-21) vykazujúcim variant receptora CD163 vírusu PRRS, mohlo prispieť k vyššej miere genetickej premenlivosti, ktorá by mohla viesť k vzniku virulentných variantov vírusu u náchylných populácií ošipaných ako tých nachádzajúcich sa v Dánsku. Zatiaľ čo genetická rozmanitosť PRRSV-1 v uvedenom regióne ako je Dánsko nie je v plnej miere známa, držiteľ povolenia na uvedenie na trh porovnal vírus očkovacej látky Suvaxyn PRRS so známymi dánskymi izolátmi PRRSV-1 ako aj s kmeňmi očkovacej látky schváleného lieku PRRS MLV. Výsledky analýzy viedli k predpokladu, že vírusy očkovacej látky sú viac príbuzné s niektorými dánskymi kmeňovými vírusmi ako sú si niektoré dánske kmeňové vírusy príbuzné navzájom medzi sebou. Na základe toho sa uvažuje o tom, že vírusom očkovacej látky Suvaxyn PRRS MLV sa nezavádza určitá úroveň genetickej rozmanitosti do populácií ošipaných nad rámec rozmanitosti, ktorá už v teréne existuje.

V danom prípade a na základe dostupných informácií nie je možné z údajov o dohľade nad liekmi/epidemiológii prípadov ani z genomickej sekvencie a ani z experimentálnej štúdie o reprodukčných parametroch vykonanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh vyvodíť žiadny

---

<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)

definitívny záver o úrovni virulencie rekombinantného horsenského vírusového kmeňa. Napriek tomu údaje poskytnuté Dánskou radou pre potravinárstvo a poľnohospodárstvo o produkčných stratách v infikovaných stádach naznačujú, že klinické príznaky ako reprodukčné zlyhania, vysoká mortalita prasiatok a v niektorých prípadoch mortalita prasníc spôsobuje horsenský vírusový kmeň.

Prípady rekombinácie vírusu PRRS MLV s virulentným kmeňovým vírusom PRRS alebo medzi dvoma vírusmi PRRS MLV sa však môžu objaviť len ak sú na rovnakej farme prítomné oba vírusy. Keďže modifikovaný živý vírus očkovacej látky je vo všeobecnosti schopný replikovať sa u očkovaných ošípaných, má tiež potenciál rekombinovať sa s kmeňovým vírusom alebo inými kmeňmi očkovacej látky, ktoré sa môžu súčasne replikovať u rovnakej ošípanej. Ak by však aj takýto prípad rekombinácie nastal, nie je možné urobiť žiadnu predikciu čo sa týka virulencie a možných účinkov výsledného rekombinantu vírusu PRRS. Na základe dostupných údajov neexistuje žiadna konkrétna výhrada týkajúca sa daného výrobku zistená v súvislosti s liekom Suvaxyn PRRS MLV, ktorá by sa v tejto súvislosti odlišovala od ostatných povolených živých očkovacích látok vírusu PRRS.

Keďže liek Suvaxyn PRRS MLV bol identifikovaný ako jedna zo zložiek rekombinantného vírusu, na základe dostupných údajov neexistuje dôkaz domnievať sa, že zvýšená pravdepodobnosť rekombinácie je spojená s týmto liekom v porovnaní s ostatnými modifikovanými živými očkovacími látkami PRRS. Hoci sa uznáva, že môže nastať rekombinácia medzi vírusmi PRRS, výsledkom čoho môžu byť klinické príznaky súvisiace s infekciou PRRS, takéto prípady sa vyskytujú zriedkavo.

Preto by sa pri používaní modifikovaných živých očkovacích látok PRRS mala brať do úvahy dobre známa všeobecná možnosť rekombinácie kmeňových vírusov PRRS a kmeňov PRRS MLV a prípadné dôsledky takýchto prípadov rekombinácie. Okrem toho by sa mala obmedziť možnosť vírusov PRRS kolovať a rozšíriť sa v rámci osobitných preventívnych opatrení (napr. vakcinácia, používanie očkovacích látok pri dodržiavaní osobitných pravidiel, opatrenia v oblasti biologickej bezpečnosti a biologickej ochrany). Tieto opatrenia sa však týkajú nielen lieku Suvaxyn PRRS MLV, ale aj všetkých modifikovaných živých očkovacích látok PRRS povolených v EÚ.

Aby vírusy PRRS MLV nemali možnosť kolovať a aby sa znížilo riziko a časté opakovanie rekombinácie medzi vírusmi PRRS vrátane kmeňov očkovacích látok PRRS, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol opatrenia na zmiernenie rizík, ako sú výstražné vety v informáciách o lieku ako aj všeobecnejšie usmernenia o prechode z jednej očkovacej látky PRRS MLV na druhú v rámci rovnakej farmy. Toto usmernenie vychádza zo zásady nepoužívať v rovnakom čase rôzne očkovacie látky PRRS MLV na tej istej farme.

Výbor pre lieky na veterinárne použitie usúdil, že navrhované výstražné vety sú vo všeobecnosti ich zrozumiteľnými a odsúhlasenými úpravami. Oddiel 4.5 Súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušný oddiel 12 písomnej informácie pre používateľa sa má upraviť takto:

*Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat*

...

*Novozaradené samice, ktoré sú PRRS vírus naivné (napr. náhradné chovné prasničky zo stáda s negatívnym výsledkom na vírus PRRS), sa majú očkovať pred zaradením do stáda so zvieratami, ktoré sú PRRS vírus naivné, a pred graviditou.*

*Odporúča sa očkovať všetky cieľové ošípané v stáde od najnižšieho odporúčaného veku a staršie.*

*Aby sa obmedzilo potenciálne riziko rekombinácie medzi vakcinačnými kmeňmi PRRS, nepoužívajte súčasne na jednej farme rôzne očkovacie látky PRRS MLV. Nestriedajte bežne dve alebo viaceré komerčné očkovacie látky PRRS MLV v jednom stáde, aby ste zvýšili krížovú ochranu.*

Výbor okrem toho uznal, že takéto výstražné vety by sa mohli uplatňovať aj v súvislosti s ostatnými očkovacími látkami PRRS MLV povolenými v EÚ a k určitému dátumu v budúcnosti by sa mali tieto skutočnosti ďalej zväžiť.

Všeobecne zrozumiteľným je aj podrobnejšie usmernenie navrhované v súvislosti s prechodom z jednej očkovacej látky PRRS MLV na inú v rámci tej istej farmy. Uplatňovanie takéhoto usmernenia sa však nepovažuje za priamo súvisiace s informáciami o lieku, ale týka sa viac osobitných opatrení súvisiacich s riadením fariem. Preto bol prijatý záver vypracovať osobitný dokument o správnom a riadnom používaní očkovacích látok PRRS MLV (vrátane prechodu).

### **3. Vyhodnotenie prínosu a rizika**

#### **Úvod**

Liek Suvaxyn PRRS MLV je modifikovaná živá očkovacia látka, ktorá obsahuje ako liečivo vírus reprodukčného a respiračného syndrómu ošipaných (PRRS), kmeň 96V198. Poskytuje sa ako lyofilizát a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu.

Táto očkovacia látka je určená na aktívnu imunizáciu klinicky zdravých ošipaných od 1 dňa života v prostredí kontaminovanom vírusom PRRS na redukcii virémie a nazálneho vylučovania vírusu spôsobeného infekciou európskymi kmeňmi vírusu PRRS (genotyp 1). Nástup imunity je 21 dní po vakcinácii. Trvanie imunity je 26 týždňov po vakcinácii.

#### **Posúdenie prínosu**

V tomto postupe podľa článku 45 nebola preskúmaná účinnosť očkovacej látky čo sa týka priamych terapeutických a dodatočných prínosov.

#### **Posúdenie rizík**

V tomto postupe podľa článku 45 nebola preskúmaná kvalita a bezpečnosť lieku u cieľových zvierat ani riziká pre používateľa, prostredie a spotrebiteľa.

#### Osobitné potenciálne riziká podľa typu a použitia lieku:

Keďže liek obsahuje živý oslabený vírus, môže dôjsť k neúmyselnému rozšíreniu kmeňa očkovacej látky a do prostredia sa môžu dostať živé organizmy.

Keďže liek obsahuje živý oslabený vírus, ktorý má schopnosť replikovať a integrovať sa, existuje možnosť návratu k virulencii. Neboli však pozorované žiadne náznaky, že by sa vírus očkovacej látky po sériovom pasážovaní vrátil k virulencii.

Keďže sa tento kmeň očkovacej látky taktiež dokáže u očkovaných ošipaných replikovať, má potenciál rekombinovať sa s kmeňovým vírusom alebo inými kmeňmi očkovacej látky, ktoré sa môžu súčasne replikovať u rovnakej ošipanej. Genetická rekombinácia vírusov PRRS vrátane kmeňov PRRS MLV je prirodzený proces a nie je možné ho vylúčiť. Táto vlastnosť sa všeobecne uznáva a je známa desaťročia, pričom je dobre vysvetlená vo vedeckej literatúre. Vzhľadom na tieto súvislosti sa v rámci počiatočného postupu udeľovania povolenia na uvedenie na trh ako aj v následných postupoch určili a vyhodnotili prípadné riziká spojené s genetickou rekombináciou lieku Suvaxyn PRRS MLV.

Čo sa týka prípadu v Dánsku, ktorý bol podnetom postupu podľa článku 45, predpokladá sa, že rekombinantný kmeň vznikol na farme ošipaných pravdepodobne ako prípad rekombinácie, do ktorej boli zapojené dva kmene PRRS MLV príbuzné s očkovacími látkami Unistrain PRRS a Suvaxyn PRRS MLV. Keďže liek Suvaxyn PRRS MLV bol identifikovaný ako jedna zo zložiek rekombinantného vírusu, na základe dostupných údajov neexistuje dôkaz domnievať sa, že zvýšená pravdepodobnosť rekombinácie je spojená s týmto liekom v porovnaní s ostatnými modifikovanými živými očkovacími

látkami PRRS. Okrem toho nie je možné tvrdiť, že výhradná prítomnosť genomických sekvencií patriacich lieku Suvaxyn PRRS MLV v rekombinantnom kmeni zodpovedá za pozorovanú virulenciu. Prípady v Dánsku sa považujú za prípad prenosu prostredníctvom kontaminovanej spermy spojený s infekciou rekombinantným vírusom v stádach, ktoré neboli PRRS vírus naivné. Tento prípad sa však nepovažuje za konkrétne súvisiaci s liekom Suvaxyn PRRS MLV. Z tohto dôvodu sa usudzuje, že tento prípad nemá vplyv na hodnotenie prínosu a rizík lieku Suvaxyn PRRS MLV.

### **Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík**

V navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku sú už uvedené príslušné informácie s cieľom informovať o potenciálnych rizikách tohto lieku, ktoré sa týkajú cieľových zvierat, používateľa, životného prostredia a spotrebiteľa a na poskytnutie odporúčania, ako zabrániť týmto rizikám alebo ako ich znížiť. V kontexte postupu podľa tohto článku 45 sa však považuje za potrebné pridať ďalšie informácie na zníženie rizika objavujúcej sa rekombinácie (pozri vyššie).

### **Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika**

Z celkového pohľadu sa pomer prínosu a rizika lieku Suvaxyn PRRS MLV považuje za pozitívny pod podmienkou, že sa poskytnú dodatočné upozornenia v informáciách o lieku.

## **Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov**

Keďže

- možnosť genetickej rekombinácie sa považuje za prirodzenú vlastnosť vírusov PRRS a je dobre vysvetlená vo vedeckej literatúre;
- na základe dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz, že zvýšená pravdepodobnosť rekombinácie je spojená s liekom Suvaxyn PRRS MLV v porovnaní s ostatnými modifikovanými očkovacími látkami so živým vírusom PRRS;
- nie je možné tvrdiť, že výhradná prítomnosť genomických sekvencií patriacich lieku Suvaxyn PRRS MLV v rekombinantnom kmeni zodpovedá za pozorovanú virulenciu;
- odporučilo sa pridať ďalšie upozornenia do informácií o lieku na zníženie rizika objavujúcej sa rekombinácie;
- Výbor pre lieky na veterinárne použitie dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika lieku Suvaxyn PRRS MLV zostáva pozitívny;

Výbor pre lieky na veterinárne použitie odporučil úpravu povolenia na uvedenie lieku Suvaxyn PRRS MLV na trh, ako sa uvádza v prílohe A.