

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Suvaxyn PRRS MLV

1. Uvod

Zdravilo Suvaxyn PRRS MLV je oslABLJENO živo cepivo, ki kot učinkovino vsebuje modificiran živi virus prašičjega reprodukcijskega in respiratornega sindroma (PRRS), sev 96V198, pri $10^{2,2}$ – $10^{5,2}$ CCID₅₀ na odmerek. Indicirano je za aktivno imunizacijo klinično zdravih prašičev od 1. dne starosti v okolju, okuženem z virusom PRRS, za zmanjšanje viremije in širjenja virusa z nosnim izcedkom, ki ju povzročata okužba z evropskimi sevi virusa PRRS (genotip 1).

Zdravilo Suvaxyn PRRS MLV je na voljo v obliki liofilizata in vehikla za suspenzijo za injiciranje za intramuskularno uporabo. Namenjeno je za dajanje kot enkratna 2-ml intramuskularna injekcija prašičem pitancem od 1. dne starosti. Pri mladicaH za vzrejo in plemenskih svinjah se enkratno 2-ml intramuskularni odmerek da pred vključitvijo v čredo svinj, približno 4 tedne pred brejostjo. Vsakih 6 mesecev se da enkratno obnovitveni odmerek.

Po poročilih o izolaciji virusa PRRS, za katerega se je domnevalo, da je rekombinacija sevov, uporabljenih v cepivih Unistrain PRRS in Suvaxyn PRRS MLV, je bila na Danskem ukinjena uporaba zdravila Suvaxyn PRRS MLV za uporabo v veterinarski medicini, ki je dovoljenje za promet pridobilo po centraliziranem postopku. Kazalo je, da se je rekombinantni virus prenesel v stajo z merjasci in posledično s semenom na črede svinj. Ugotovitev okužbe z rekombinantnim virusom v čredah, imunološko naivnih na PRRS, prek semena je bila povezana s kliničnimi znaki, primerljivimi znakom po uvedbi virulentnih sevov PRRSV, vključno s fulminantno boleznijo. Bolezen je bila potrjena na približno 40 farmah.

Danska uprava za veterino in hrano je 5. novembra 2019 na podlagi previdnostnega načela ukinila uporabo zdravila na Danskem, da bi zaščitila zdravje živali in preprečila pojav novih različic virusa v prihodnosti. V skladu s členom 45(4) Uredbe (ES) št. 726/2004 je Danska 6. novembra 2019 obvestila Evropsko komisijo in Evropsko agencijo za zdravila o ukinitvi uporabe zdravila Suvaxyn PRRS MLV.

Evropska komisija je zato 7. novembra 2019 sprožila postopek v skladu s členom 45 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor CVMP zaprosila, naj oceni zgornje pomisleke in njihov učinek na razmerje med koristmi in tveganji zdravila Suvaxyn PRRS MLV. Odbor CVMP je zaprosila, da mnenje predloži do 31. maja 2020.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Predloženi so bili informacije in pojasnila o kronologiji in datumi v zvezi s tem, kdaj je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prvič zaznal morebitno vpletenost zdravila Suvaxyn PRRS MLV v zvezi z neželenimi dogodki na prizadetih farmah na Danskem. Opisani so bili farmakovigilančni ukrepi, ki jih je v skladu s členom 49 Uredbe (ES) št. 726/2004 sprejel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in skleniti je mogoče, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom svoje farmakovigilančne obveznosti izpolnil.

Julija 2019 so PRRSV-1 zaznali v vzorcih, zbranih v okviru rutinskega nadzora virusa PRRS v staji na Danskem z merjasci, negativnimi na virus PRRS. Po potrditvi prisotnosti virusa PRRS je bila prodaja semena ustavljena. Sev, imenovan „sev virusa Horsens“, so domnevno zaznali v približno 40 čredah, ki so prejele seme iz zadevne staje z merjasci. Klinični znaki, opaženi v čredah, so vključevali motnje v reprodukciji, do 60-odstotno smrtnost prašičkov in v nekaterih primerih smrtnost svinj.

Virus, pridobljen iz staje z merjasci, sosednje črede in 40 čred, kjer so se po prejemu semena iz staje z merjasci pojavili izbruhi bolezní, so sekvencirali in analizirali. Opravljeno je bilo sekvenciranje celotnega genoma seva virusa Horsens, rezultati pa so bili marca 2020 objavljeni v javni podatkovni bazi GenBank (številka dostopa MN603982)¹. Marca 2020 so Kvisgaard in sodelavci objavili tudi analizo sekvence².

Analiza sekvence genov seva virusa Horsens, ki so jo opravili Kvisgaard in sodelavci, in neodvisna analiza, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sta pokazali, da je sev rekombinanten, njegov genom pa je v glavnem sestavljen iz genskega materiala (RNA), pridobljenega iz dveh cepivnih sevov, Amervac (Unistain PRRS) in 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), kar kaže na to, da se je sev virusa Horsens pojavil kot posledica rekombinacije teh cepivnih sevov. Na podlagi obstoja kratkega odseka sekvence v odprtem bralnem okvirju 3 (ORF3), ki se razlikuje od obeh starševskih sevov, pa ni mogoče popolnoma izključiti možnosti, da je bil v dogodek rekombinacije vpleten še tretji sev virusa PRRS. Čeprav so Kvisgaard in sodelavci menili, da ta možnost ni verjetna, bi sorazmerno veliko število mutacij, opaženih v tej kratki sekvenci, in ugotovitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je sekvenca bolj podobna terenskim izolatom kot kateremu od cepivnih sevov, podprli stališče imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da najverjetneje izhaja iz tretjega terenskega seva. Na podlagi te utemeljitve bi se sev virusa Horsens lahko pojavil tudi kot posledica več dogodkov rekombinacije, pri čemer bi se lahko sev Suvaxyn PRRS MLV rekombiniral s sevom, podobnim sevu Amervac, ki bi že krožil v čredi, kjer se je rekombinacija pojavila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je na podlagi nedavnih ugotovitev na splošno ocenil morebitno tveganje rekombinacije virusov PRRS v zvezi s terenskimi sevi in cepivnimi sevi modificiranega živega virusa PRRS, vključno z reverzijo virulence. Genske rekombinacije virusov PRRS ni mogoče izključiti in se lahko zato pojavi v pogojih na terenu. Na splošno se priznava, da se lahko takšna rekombinacija pojavi med terenskimi sevi virusa PRRS, vključno s sevi iz cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS. To je znano že desetletja in je v znanstveni literaturi dobro opisano.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljal o tem, v kakšni meri bi uporaba virusa iz cepiva Suvaxyn PRRS, ki je prilagojeno na rekombinantne ledvične celice mladih hrčkov (BHK-21), ki izražajo različico receptorjev CD163 za virus PRRS, lahko prispevala k večji stopnji genetske variabilnosti, ki bi lahko povzročila pojav virulentnih različic virusa pri dovzetnih populacijah prašičev, kot so se na primer pojavile na Danskem. Medtem ko genska raznovrstnost PRRSV-1 v opredeljeni regiji, kot je Danska, ne more biti v celoti znana, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom primerjal virus v cepivu Suvaxyn PRRS z znanimi danskimi izolati PRRSV-1 in cepivnimi sevi iz drugih odobrenih cepiv z živim oslabljenim virusom PRRS. Rezultati analize so privedli do domneve, da so virusi v cepivu bolj povezani z nekaterimi danskimi terenski sevi, kot so nekateri danski terenski sevi povezani med seboj. Na podlagi tega se šteje, da virus v cepivu Suvaxyn PRRS MLV v populacije prašičev ne uvaja ravni genske raznovrstnosti, ki bi presejala raven raznovrstnosti, ki na terenu že obstaja.

V trenutnem primeru in na podlagi razpoložljivih informacij ni mogoče dokončno sklepati o ravni virulence v rekombinantnem sevu virusa Horsens, ne iz farmakovigilančnih podatkov/epidemiologije dogodkov ne iz sekvence genoma ali eksperimentalne študije o reproduktivnih parametrih, ki jo je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Ne glede na navedeno podatki o izgubah pri proizvodnji v okuženih čredah, ki jih je predložil danski svet za hrano in kmetijstvo, kažejo, da klinične znake, kot so motnje v reprodukciji, visoka smrtnost prašičkov in v nekaterih primerih smrtnost svinj, povzročata sev virusa Horsens.

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)

Vendar pa se lahko dogodki rekombinacije virusa v cepivu z živim oslabljenim virusom PRRS z virulentnim terenskim virusom PRRS ali med dvema virusoma v cepivu z živim oslabljenim virusom PRRS pojavijo samo v prisotnosti obeh virusov na isti farmi. Ker se virus iz cepiva z živim oslabljenim virusom v cepljenih prašičih na splošno lahko replicira, se lahko tudi rekombinira s terenskimi sevi ali drugimi cepivnimi sevi, ki se morda sočasno replicirajo v istem prašiču. Ne glede na navedeno, če bi do takšnega dogodka rekombinacije prišlo, ne bi bilo mogoče oblikovati napovedi glede virulence in možnih učinkov posledičnega rekombinantnega virusa PRRS. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni posebnih pomislekov, ugotovljenih v zvezi z zdravilom Suvaxyn PRRS MLV, ki bi se v tem pogledu razlikovali od drugih odobrenih cepiv z živim oslabljenim virusom PRRSV.

Medtem ko je bilo ugotovljeno, da je zdravilo Suvaxyn PRRS MLV ena od sestavin rekombinantnega virusa, na podlagi razpoložljivih podatkov ni dokazov, ki bi nakazovali, da je s tem zdravilom povezana večja verjetnost rekombinacije v primerjavi z drugimi cepivi z živim oslabljenim virusom PRRS. Poleg tega se sicer priznava, da lahko med virusi PRRS pride do rekombinacije, ki lahko privede tudi do kliničnih znakov, povezanih z okužbo s PRRS, vendar za takšne dogodke velja, da se ne pojavljajo pogosto.

Tako bi bilo treba pri uporabi cepiv z živim oslabljenim virusom PRRS upoštevati splošno znano verjetnost rekombinacije terenskih sevov virusa PRRS in sevov iz cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS ter morebitne posledice takšnih dogodkov rekombinacije. Poleg tega bi bilo treba s posebnimi previdnostnimi ukrepi (npr. cepljenje, uporaba cepiv ob upoštevanju posebnih pravil, ukrepi biološke varnosti/biološke zaščite) omejiti možnost virusov PRRS za kroženje in širjenje. Ti previdnostni ukrepi pa niso pomembni samo za zdravilo Suvaxyn PRRS MLV, pač pa za vsa cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS, ki imajo dovoljenje za promet v EU.

Da bi omejili možnost kroženja virusov iz cepiv z živim oslabljenim virusom PRRS ter zmanjšali to tveganje in pogostost rekombinacije med virusi PRRS, vključno s cepivnimi sevi PRRS, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal ukrepe za zmanjševanje tveganja, ki obsegajo vključitev opozorilnih stavkov v informacije o zdravilu in splošnejše navodilo o prehodu z enega cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS na drugo na isti farmi. To navodilo temelji na načelu, da se na isti farmi hkrati ne smejo uporabljati različna cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS.

Odbor CVMP je menil, da so predlagani opozorilni stavki na splošno razumljivi, in se dogovoril, da jih nekoliko spremeni. Poglavje 4.5 povzeta glavnih značilnosti zdravila in s tem povezano poglavje 12 v navodilu za uporabo je treba spremeniti kot sledi:

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

...

Na novo vključene živalisamice, ki še niso bile izpostavljene virusu PRRS (npr. nadomestne mladice iz čred, ki niso okužene z virusom PRRS) je treba cepiti pred vključitvijo v čredo živali, ki še niso bile izpostavljene virusu PRRS, in pred brejostjo.

Priporočljivo je cepiti vse ciljne prašiče v čredi od najmanjše priporočene starosti dalje.

Za omejitev morebitnega tveganja pojava rekombinacije med vakcinalnimi sevi virusa PRRS se na isti kmetiji in v istem obdobju ne smejo uporabljati različna cepiva PRRS MLV. Odsvetuje se rutinsko rotiranje uporabe dveh ali več komercialnih cepiv PRRS MLV v čredi z namenom izboljšanja prečne zaščite.

Poleg tega je odbor ugotovil, da bi bilo takšne opozorilne stavke mogoče uporabiti tudi za druga cepiva z živim oslabljenim virusom PRRS, ki imajo dovoljenje za promet v EU, pri čemer bo treba v prihodnosti to zadevo nadalje obravnavati.

Tudi podrobnejše navodilo za prehod z enega cepiva z živim oslabiljenim virusom PRRS na drugo na isti farmi je na splošno razumljivo. Za izvajanje takšnega navodila pa se ne šteje, da je neposredno povezano z informacijami o zdravlilu, pač pa se bolj nanaša na ukrepe obvladovanja znotraj farm. Na podlagi tega je bilo sklenjeno, da je treba pripraviti poseben dokument o pravilni in ustrezni uporabi cepiv z živim oslabiljenim virusom PRRS (vključno s prehodom).

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Zdravilo Suvaxyn PRRS MLV je oslabiljeno živo cepivo, ki kot učinkovino vsebuje virus prašičjega reprodukcijskega in respiratornega sindroma (PRRS), sev 96V198. Na voljo je v obliki liofilizata in vehikla za suspenzijo za injiciranje.

Cepivo je namenjeno za aktivno imunizacijo klinično zdravih prašičev od 1. dne starosti v okolju, okuženem z virusom PRRS, za zmanjšanje viremije in širjenja virusa z nosnim izcedkom, ki ju povzroča okužba z evropskimi sevi virusa PRRS (genotip 1). Imunost se razvije 21 dni po cepljenju. Trajanje imunosti je 26 tednov po cepljenju.

Ocena koristi

V okviru tega postopka v skladu s členom 45 ni bila pregledana učinkovitost cepiva v smislu neposrednih terapevtskih ali dodatnih koristi.

Ocena tveganja

V okviru tega postopka v skladu s členom 45 niso bili pregledani kakovost zdravila in njegova varnost za ciljne živalske vrste ter tveganje za uporabnika, okolje in potrošnika.

Posebna morebitna tveganja glede na vrsto in uporabo zdravila:

Pojavi se lahko nenamerno širjenje cepivnega seva, saj zdravilo vsebuje živi oslabiljeni virus, pri čemer lahko v okolje pridejo živi organizmi.

Reverzija virulence je možna, saj zdravilo vsebuje živi oslabiljeni virus z možnostjo za repliciranje ali integracijo. Vendar ni bilo opaziti, da bi se po serijskih pasažah pri virusu iz cepiva pojavila reverzija virulence.

Ker se lahko ta cepivni sev v cepljenih prašičih replicira, se lahko tudi rekombinira s terenskimi sevi ali drugimi cepivnimi sevi, ki se morda sočasno replicirajo v istem prašiču. Genska rekombinacija virusov PRRS, vključno s sevi iz cepiv z živim oslabiljenim virusom PRRS, je naraven proces in je ni mogoče izključiti. Ta značilnost je na splošno priznana in poznana že desetletja ter je v znanstveni literaturi dobro opisana. Ob upoštevanju tega ozadja so bila v prvotnem postopku za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Suvaxyn PRRS MLV in nadaljnjih postopkih obravnavana in ocenjena morebitna tveganja v zvezi z gensko rekombinacijo.

V zvezi z dogodkom na Danskem, ki je bil povod za ta postopek v skladu s členom 45, se predvideva, da se je rekombinantni sev pojavil na prašičji farmi, verjetno zaradi dogodka rekombinacije, ki je vključeval dva seva iz cepiv z živim oslabiljenim virusom PRRS, povezana s cepivoma Unistrain PRRS in Suvaxyn PRRS MLV. Medtem ko je bilo ugotovljeno, da je zdravilo Suvaxyn PRRS MLV ena od sestavin rekombinantnega virusa, na podlagi razpoložljivih podatkov ni dokazov, ki bi nakazovali, da je s tem zdravilom povezana večja verjetnost rekombinacije v primerjavi z drugimi cepivi z živim oslabiljenim virusom PRRS. Poleg tega ni mogoče trditi, da je za opaženo virulenco odgovorna samo prisotnost sekvenc genoma, ki pripadajo zdravilu Suvaxyn PRRS MLV, v rekombinantnem sevu. Za dogodek na Danskem se šteje, da je povezan z uvedbo rekombinantnega virusa pri čredah, imunološko naivnih na

PRRS, s prenosom prek okuženega semena, vendar se ne šteje, da je to posebej povezano z zdravilom Suvaxyn PRRS MLV. Zato se za ta dogodek ne šteje, da vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Suvaxyn PRRS MLV.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Povzetek glavnih značilnosti zdravila že vključuje ustrezne informacije o morebitnih tveganjih tega zdravila v zvezi s ciljnim živalskimi vrstami, uporabnikom, okoljem in potrošnikom ter nasvete o preprečevanju in zmanjševanju teh tveganj. Vendar pa se v okviru tega postopka na podlagi člena 45 zdi potrebna vključitev dodatnih informacij za zmanjšanje tveganja pojava rekombinacije (glej besedilo zgoraj).

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Na splošno razmerje med tveganji in koristmi zdravila Suvaxyn PRRS MLV velja za pozitivno, če bodo v informacije o zdravilu vključena dodatna opozorila.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- možnost genske rekombinacije velja za intrinzično lastnost virusov PRRS in je v znanstveni literaturi dobro opisana;
- na podlagi razpoložljivih podatkov ni dokazov, ki bi nakazovali na to, da je z zdravilom Suvaxyn PRRS MLV povezana večja verjetnost rekombinacije v primerjavi z drugimi cepivi z živim oslavljenim virusom PRRS;
- ni mogoče trditi, da je za opaženo virulenco odgovorna samo prisotnost sekvenc genoma, ki pripadajo zdravilu Suvaxyn PRRS MLV, v rekombinantnem sevu;
- priporočena je bila vključitev dodatnih opozoril v informacije o zdravilu, da bi se zmanjšalo tveganje pojava rekombinacije;
- odbor CVMP je sklenil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi zdravila Suvaxyn PRRS MLV ostaja pozitivno;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenja za promet z zdravilom Suvaxyn PRRS MLV, kot je navedeno v Prilogi A.