

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Suvaxyn PRRS MLV

1. Johdanto

Suvaxyn PRRS MLV on muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote, jonka vaikuttava aine on muunneltu elävä PRRS-virus, kanta 96V198: 102,2–105,2 CCID50 annosta kohden. Sitä käytetään vähintään 1 vuorokauden ikäisten kliinisesti terveiden sikojen aktiiviseen immunisaatioon sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa PRRS-virusta vastaan sillä kontaminoidussa ympäristössä vähentämään eurooppalaisten (genotyyppin 1) PRRS-viruskantojen aiheuttamaa viremiaa ja sierainliman eritystä.

Suvaxyn PRRS MLV -rokotetta on saatavana kylmäkuivattuna kuiva-aineena ja liuottimena, joista valmistetaan injektioneste suspensiota varten lihaksensisäiseen käyttöön. Rokotus annetaan yhtenä 2 ml:n kertainjektiona lihakseen vähintään 1 vuorokauden ikäisille lihasioille. Ensikoille ja emakoille annetaan 2 ml:n kertainjektio lihakseen ennen siirtämistä muiden emakoiden laumaan, noin 4 viikkoa ennen siitosta. Tehosteannos annetaan 6 kuukauden välein.

Keskitetysti hyväksytyn Suvaxyn PRRS MLV -eläinrokotteen käyttö on keskeytetty Tanskassa sen jälkeen, kun saatiin ilmoituksia eristetystä PRRS-viruksesta, jonka uskottiin olevan kahdessa rokotteessa eli Unistrain PRRS:ssä ja Suvaxyn PRRS MLV:ssä käytettyjen kantojen rekombinantti. Rekombinanttivirus näyttää siirtyneen karjuasemaan ja sieltä sperman kautta sikalaumoihin. Sperman kautta siirtyneen rekombinanttivirusen aiheuttamaan infekioon laumoissa, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet PRRS:lle, liittyi kliinisiä oireita. Nämä oireet vastaavat taudinaiheuttamiskykyisten PRRS-viruskantojen aiheuttamia oireita, mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen sairaus. Sairaus on vahvistettu noin 40 tilalla.

Tanskan eläinlääkintä- ja elintarvikehallinto keskeytti valmisteen käytön Tanskassa 5. marraskuuta 2019 varovaisuusperiaatteen mukaisesti, jotta eläimiä voidaan suojella ja uusien virusmuunnosten ilmeneminen voidaan tulevaisuudessa estää. Tanska ilmoitti 6. marraskuuta 2019 Euroopan komissiolle ja Euroopan lääkevirastolle Suvaxyn PRRS MLV:n käytön keskeyttämisestä asetuksen (EY) N:o 726/2004 45 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Euroopan komissio aloitti 7. marraskuuta 2019 asetuksen (EY) N:o 726/2004 45 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi eläinlääkekomiteaa (CVMP) arvioimaan edellä mainitut huolenaiheet ja niiden vaikutuksen Suvaxyn PRRS MLV:n hyöty-riskisuhteeseen. CVMP:n lausuntoa pyydettiin 31. toukokuuta 2020 mennessä.

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Tietoja ja selvityksiä on toimitettu aikajärjestyksestä ja päivämääristä, jolloin myyntiluvan haltija sai ensi kerran tietää Suvaxyn PRRS MLV:n mahdollisesta osallisuudesta tanskalaisilla tiloilla ilmenneisiin haittavaikutuksiin. Myyntiluvan haltija on toteuttanut asetuksen (EY) N:o 726/2004 49 artiklan mukaisia lääkevalvontatoimia. Niiden kuvauksen perusteella voidaan todeta, että myyntiluvan haltija on täyttänyt lääkevalvontaa koskevat velvoitteensa.

Heinäkuussa 2019 PRRSV-1:tä havaittiin näytteissä, jotka kerättiin tavanomaisen PRRS-viruksen seurannan yhteydessä tanskalaisella karjuasemalla, jossa ei esiintynyt PRRS-virusta. Sperman myynti lopetettiin, kun PRRS-virus oli varmennettu. Kanta nimettiin Horsensin viruskannaksi. Sitä havaittiin ilmeisesti noin 40 laumassa, joihin oli toimitettu spermaa kyseiseltä karjuasemalta. Laumoissa havaittuja kliinisiä oireita olivat lisääntymisen epäonnistuminen, porsaiden kuolleisuuden nousu jopa 60 prosenttiin ja joissakin tapauksissa emakkokuolleisuus.

Virusta kerättiin karjuasemalta, läheisestä laumasta sekä niistä 40 laumasta, joissa tauti puhkesi sen jälkeen, kun spermaa oli toimitettu karjuasemalta. Näytteet sekvensoitiin ja analysoitiin. Horsensin viruskannan koko genomisekvenssi määritettiin ja julkaistiin julkisessa GenBank-tietokannassa maaliskuussa 2020 (kartuntanumero MN603982)¹. Sekvenssin analyysin julkaisivat maaliskuussa 2020 myös Kvisgaard ym².

Kvisgaardin ym. tekemä Horsensin viruskannan geenisekvenssin analyysi ja myyntiluvan haltijan toimittama riippumaton analyysi osoittivat, että tämä kanta on rekombinantti. Sen genomi koostuu lähinnä geneettisestä materiaalista (RNA), joka on johdettu kahdesta rokotekannasta. Nämä ovat Amervac (Unistrain PRRS) ja 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV). Tämä viittaa siihen, että Horsensin viruskanta on näiden kahden rokotekannan rekombinaation tulos. Koska avoimessa lukekehelyksessä (ORF3) on lyhyt sekvenssijakso, joka poikkeaa kummastakin isäntäkannasta, ei voida täysin sulkea pois sitä mahdollisuutta, että rekombinaatiotapahtumaan liittyi kolmaskin PRRS-viruskanta. Kvisgaard ym. pitivät tätä mahdollisuutta epätodennäköisenä, mutta suhteellisen suuri määrä mutaatioita tässä lyhyessä jaksossa ja myyntiluvan haltijan löydös, jonka mukaan sekvenssi muistuttaa kenttäisolaa enemmän kuin kumpaakaan rokotekantaa, puoltavat myyntiluvan haltijan näkemystä siitä, että se on todennäköisimmin peräisin kolmannelta kenttäkannasta. Tämän päätelmän mukaan Horsensin viruskanta saattaa myös olla tulosta joukosta rekombinaatiotapahtumia. Tällöin Suvaxyn PRRS MLV -kanta on voinut rekombinoitua sellaisen Amervacin kaltaisen kannan kanssa, joka on kiertänyt laumassa jo ennen rekombinaatiota.

Myyntiluvan haltija käsitteli tuoreiden löydösten pohjalta PRRS-virusten yleistä rekombinaatoriskiä sekä riskiä niiden muuntumisesta virulentiksi kenttäkantojen ja muunneltujen elävien PRRS-rokotteen kantojen osalta. PRRS-virusten geneettistä rekombinaatiota ei voida sulkea pois, joten sitä voi tapahtua kenttäolosuhteissa. On yleisesti tunnustettua, että tällaista rekombinaatiota voi tapahtua PRRS-viruksen kenttäkantojen välillä. Tämä koskee myös muunneltuja eläviä PRRS-viruskantoja. Tämä seikka on ollut tiedossa jo vuosikymmeniä, ja se on kuvattu hyvin tieteellisessä kirjallisuudessa.

Myyntiluvan haltija käsitteli Suvaxyn PRRS -rokotteen virusta, joka on mukautunut hamsterinpoikasen munuaissolurekombinanttiin (BHK-21), joissa ilmenee CD163 PRRS -virusreseptorin varianttia, ja pohti, missä määrin sen käyttö voi lisätä geneettistä muuntelua, joka voi johtaa taudinaiheuttamiskykyisten virusvarianttien ilmaantumiseen alttiissa sikakannoissa, kuten Tanskan sikakannoissa. PRRSV-1:n geneettistä monimuotoisuutta määrittäällä alueella, kuten Tanskassa, ei tunneta täysin, mutta myyntiluvan haltija vertasi Suvaxyn PRRS -rokotteen virusta tunnettuihin tanskalaisiin PRRSV-1-isolaatteihin sekä muihin hyväksytyihin muunnellun elävän PRRS-viruksen rokotekantoihin. Tämän analyysin tulosten perusteella oletetaan, että rokotteen virukset ovat lähempää sukua joillekin tanskalaisille kenttäkannoille kuin tietyt tanskalaiset kenttäkannat ovat sukua keskenään. Siksi katsotaan, että Suvaxyn PRRS -rokotteen elävä muunneltu virus ei lisää sikakantojen geneettistä monimuotoisuutta niin paljon, että se ylittäisi kentällä jo olemassa olevan monimuotoisuuden.

Tässä tapauksessa ei voida käytettävissä olevien tietojen pohjalta tehdä pitäviä päätelmiä rekombinantin Horsensin viruskannan taudinaiheuttamiskyvystä. Tämä koskee niin lääkevalvontatietoja, tapahtumien epidemiologiaa, genomisekvenssiä ja myyntiluvan haltijan kokeellista tutkimusta, joka koski lisääntymisparametreja. Tanskan elintarvike- ja maatalousneuvosto toimitti kuitenkin tietoja, jotka koskevat tartunnan saaneiden laumojen tuotantotappioita. Nämä tiedot

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)

viittaavat siihen, että kliiniset oireet, kuten epäonnistunut lisääntyminen, suuri porsaskuolleisuus ja joissakin tapauksissa emakkokuolleisuus, johtuvat Horsensin viruskannasta.

Muunnellun elävän PRRS-viruksen rekombinaatio taudinaiheuttamiskykyisen PRRS-kenttäviruksen kanssa tai rekombinaatio kahden muunnellun elävän PRRS-viruksen välillä on kuitenkin mahdollinen vain, kun kumpaakin virusta esiintyy samalla tilalla. Koska muunneltu elävä rokotevirus pystyy yleensä lisääntymään rokotetuissa sioissa, se pystyy myös rekombinoitumaan sellaisten kenttäkantojen tai muiden rokotekantojen kanssa, jotka lisääntyvät parhaillaan samassa siassa. Jos tällainen rekombinaatio tapahtuisi, sen tuloksena syntyvän PRRS-rekombinanttiviruksen taudinaiheuttamiskykyä ja mahdollisia vaikutuksia ei voida ennustaa. Käytettävissä olevien tietojen perusteella Suvaxyn PRRS MLV ei aiheuta valmistekohtaista huolenaihetta, joka poikkeaisi muista hyväksytyistä PRRS-rokotteista, jotka sisältävät muunneltua elävää virusta.

Suvaxyn PRRS MLV on tunnistettu rekombinanttiviruksen yhdeksi komponentiksi, mutta käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tämä valmiste aiheuttaisi rekombinaatiota todennäköisemmin kuin muut muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältävät PRRS-rokotteet. On todettu, että PRRS-virusten rekombinaatiota voi tapahtua ja se voi aiheuttaa PRRS-infektioon liittyviä kliinisiä oireita, mutta tällaisia tapahtumia pidetään harvinaisina.

PRRS-viruksen kenttäkantojen ja muunneltujen elävien PRRS-kantojen tunnetusti mahdollinen rekombinaatio ja tällaisten rekombinaatiotapahtumien mahdolliset seuraukset on huomioitava, kun käytetään muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä PRRS-rokotteita. Lisäksi PRRS-virusten mahdollisuutta kiertää ja levitä on rajoitettava varotoimilla (esim. rokotuksilla, rokotuksia koskevilla säännöillä ja bioturvallisuustoimilla). Tällaiset varotoimet eivät koske ainoastaan Suvaxyn PRRS MLV -rokotetta vaan kaikkia EU:ssa hyväksytyjä muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä PRRS-rokotteita.

Jotta voidaan rajoittaa muunneltujen elävien PRRS-virusten leviämismahdollisuutta, pienentää PRRS-virusten välistä rekombinaatoriskiä ja vähentää rekombinaation yleisyyttä, myyntiluvan haltija on ehdottanut riskien pienentämiseen tähtääviä toimia. Näitä ovat valmistetietoihin lisättävät varoitukset sekä yleiset ohjeet, jotka koskevat siirtymistä yhdestä muunneltua elävää PRRS-virusta sisältävästä rokotteesta toiseen samalla tilalla. Nämä ohjeet perustuvat periaatteeseen, jonka mukaan samalla tilalla ei saa käyttää samanaikaisesti erilaisia muunneltua elävää PRRS-virusta sisältäviä rokotteita.

Eläinlääkekomitea katsoi, että ehdotetut varoitukset ovat ymmärrettäviä, ja teki niihin pieniä muutoksia. Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.5 sekä sitä vastaavaa pakkausselosteen kohtaa 12 on muutettava seuraavasti:

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

...

Tilalle tuodut eläimet ~~emakot~~, jotka eivät ole altistuneet PRRS-virukselle (kuten PRRS-virusnegatiivisista laumoista tuodut ensikot), on rokotettava ennen PRRS-virukselle altistuneeseen laumaan yhdistämistä ja ennen tiineyttä.

On suositeltavaa rokottaa kaikki lauman kohdesiat varhaisimmasta suositellusta iästä alkaen.

PRRS-rokotekantojen sekoittumisriskin rajoittamiseksi tiloilla ei saa käyttää eri PRRS MLV -rokotteita samaan aikaan. Kahta tai useampaa kaupallista PRRS MLV -rokotetta ei saa käyttää vuorotellen samassa laumassa ristikkäissuojan parantamistarkoituksessa.

Lisäksi eläinlääkekomitea totesi, että samat varoitukset voisivat koskea myös muita EU:ssa hyväksytyjä muunneltua elävää PRRS-virusta sisältäviä rokotuksia. Tätä seikkaa on harkittava myöhemmässä vaiheessa.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat siirtymistä yhdestä muunneltua elävää PRRS-virusta sisältävästä rokotteesta toiseen samalla tilalla, ovat yleensä myös ymmärrettäviä. Tällaisten ohjeiden ei kuitenkaan katsota liittyvän suoraan valmistetietoihin. Ne koskevat pikemminkin tiloilla tehtäviä hallintatoimia. Katsottiin, että on syytä laatia erillinen asiakirja, jossa käsitellään muunneltua elävää PRRS-virusta sisältävien rokotteiden oikeaa ja asianmukaista käyttöä (ja siirtymistä).

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Suvaxyn PRRS MLV on muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote, jonka vaikuttava aine on PRRS-viruksen kanta 96V198. Rokotetta on saatavana kylmäkuivattuna kuiva-aineena ja liuottimena, joista valmistetaan injektioneste suspensiota varten.

Rokotetta käytetään vähintään 1 vuorokauden ikäisten kliinisesti terveiden sikojen aktiiviseen immunisaatioon sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa PRRS-virusta vastaan sillä kontaminoidussa ympäristössä vähentämään eurooppalaisten (genotyypin 1) PRRS-viruskantojen aiheuttamaa viremiaa ja sierainliman eritystä. Suoja alkaa 21 vuorokautta rokotuksen jälkeen. Suoja kestää noin 26 viikkoa rokotuksen jälkeen.

Hyötyjen arviointi

Tässä 45 artiklan mukaisessa menettelyssä ei käsitelty rokotteen tehoa, hoitoon liittyviä hyötyjä tai lisähyötyjä.

Riskien arviointi

Tässä 45 artiklan mukaisessa menettelyssä ei käsitelty valmisteen laatua ja kohde-eläinturvallisuutta tai käyttäjälle, ympäristölle tai kuluttajalle koituvia riskejä.

Nimenomaiset riskit valmistetyypin ja käytön mukaan:

Rokotekannan tahatonta leviämistä voi tapahtua, sillä valmiste sisältää elävää heikennettyä virusta ja elävät organismit voivat siirtyä ympäristöön.

Muuntuminen virulentiksi on mahdollista, sillä valmiste sisältää elävää heikennettyä virusta, joka pystyy lisääntymään tai integroitumaan. Usean sarjasiirrostuksen jälkeen ei kuitenkaan havaittu mitään viitteitä siitä, että rokotevirus olisi muuntunut virulentiksi.

Koska tämä rokotekanta pystyy lisääntymään myös rokotetuissa sioissa, se pystyy myös rekombinoitumaan sellaisten kenttäkantojen tai muiden rokotekantojen kanssa, jotka lisääntyvät parhaillaan samassa siassa. PRRS-virusten ja muunneltujen elävien PRRS-kantojen geneettinen rekombinaatio on luonnollinen prosessi, jota ei voida sulkea pois. Tämä ominaisuus on ollut tiedossa jo vuosikymmeniä, ja se on kuvattu hyvin tieteellisessä kirjallisuudessa. Siksi geneettiseen rekombinaatioon mahdollisesti liittyvät riskit on käsitelty ja arvioitu Suvaxyn PRRS MLV:n alkuperäisen myyntilupamenettelyn ja seurantamenettelyjen yhteydessä.

Mitä tulee Tanskan tapaukseen, jonka vuoksi tämä 45 artiklan mukainen menettely käynnistettiin, rekombinanttikannan ilmaantumisen sikatilalle aiheutti oletettavasti rekombinanttitapahtuma. Tapahtumaan osallistui kaksi muunneltua elävää PRRS-viruskanta, jotka liittyvät rokotteisiin Unistrain PRRS ja Suvaxyn PRRS MLV. Suvaxyn PRRS MLV on tunnistettu rekombinanttiviruksen yhdeksi komponentiksi, mutta käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tämä valmiste aiheuttaisi

rekombinaatiota todennäköisemmin kuin muut muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältävät PRRS-rokotteet. Ei voida myöskään sanoa, että havaittu virulenssi johtuu yksinomaan rekombinanttikannassa olevista Suvaxyn PRRS MLV:n genomisekvensseistä. Tanskan tapauksen katsotaan liittyvän rekombinanttiviruksen siirtymiseen sperman kautta laumoihin, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet PRRS-virukselle. Tapauksen ei kuitenkaan katsota liittyvän nimenomaan Suvaxyn PRRS MLV -rokotteeseen. Siksi tämän tapauksen ei katsota vaikuttavan Suvaxyn PRRS MLV:n hyöty-riskiarvioon.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Valmisteyhteenveto sisältää jo asianmukaista tietoa riskeistä, joita tämä valmiste saattaa aiheuttaa kohde-eläinlajille, käyttäjälle, ympäristölle ja kuluttajalle, sekä näiden riskien ehkäisyä tai pientämistä koskevia ohjeita. Tässä 45 artiklan mukaisessa menettelyssä katsottiin kuitenkin, että rekombinaation riskin pientäminen edellyttää lisätietojen antamista (ks. edellä).

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Suvaxyn PRRS MLV:n hyöty-riskisuhdetta pidetään myönteisenä edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään varoituksia.

Perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Geneettisen rekombinaation mahdollisuutta pidetään PRRS-virusten luontaisena ominaisuutena, ja se on kuvattu hyvin tieteellisessä kirjallisuudessa.
- Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että Suvaxyn PRRS MLV aiheuttaisi rekombinaatiota todennäköisemmin kuin muut muunneltuja eläviä taudinaiheuttajia sisältävät PRRS-rokotteet.
- Ei voida todeta, että havaittu virulenssi johtuu yksinomaan rekombinanttikannassa olevista Suvaxyn PRRS MLV:n genomisekvensseistä.
- Varoitusten lisäämistä tuotetietoihin on suositeltu, jotta rekombinaation riskiä voidaan pienentää.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että Suvaxyn PRRS MLV:n yleinen riski-hyötysuhde on edelleen myönteinen.

Eläinlääkekomitea suositteli Suvaxyn PRRS MLV:n myyntiluvan muuttamista liitteen A mukaisesti.