

Prilog IV.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa
svojstava i upute o VMP-u**

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene VMP-a Suvaxyn PRRS MLV

1. Uvod

Suvaxyn PRRS MLV živo je cjepivo koje kao aktivni sastojak sadrži modificirani živi virus respiratornog i reproduktivnog sindroma svinja (engl. *porcine reproductive and respiratory syndrome* (PRRS)), soj 96V198, u količini od 102,2 - 105,2 CCID₅₀ po dozi. Indicirano je za aktivnu imunizaciju klinički zdravih svinja od prvog dana njihova života u okolišu kontaminiranom virusom PRRS-a radi smanjenja količine virusa u krvi (viremija) i nazalnog izlučivanja uzrokovanog zarazom europskim sojevima virusa PRRS-a (genotip 1).

Suvaxyn PRRS MLV dostupan je kao liofilizat i otapalo za pripremu suspenzije za injekciju za intramuskularnu primjenu. Primjenjuje se kao jedna intramuskularna injekcija od 2 ml od prvog dana života tovnih svinja. Konkretno, rasplodnim nazimicama i krmačama daje se jedna intramuskularna doza od 2 ml prije uvođenja u krdo krmača, približno 4 tjedna prije rasploda. Svakih 6 mjeseci daje se jedna doza pojačivača.

Na temelju izvješća o izolaciji virusa PRRS-a za koji se smatra da predstavlja rekombinaciju sojeva korištenih u dvama cjepivima, odnosno cjepiva Unistrain PRRS i Suvaxyn PRRS MLV, u Danskoj je obustavljena primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda Suvaxyn PRRS MLV odobrenog centraliziranim postupkom. Činilo se da je rekombinantni virus prenesen na stanicu nerasta, a potom i na stada svinja putem sjemena. Uspostava zaraze rekombinantnim virusom u stadima koja nisu bila izložena PRRS-u putem sjemena bila je povezana s kliničkim znakovima usporedivima s manifestacijama nakon uvođenja virulentnih sojeva virusa PRRS-a, uključujući fulminantnu bolest. Bolest je potvrđena na otprilike 40 poljoprivrednih gospodarstava.

Danska uprava za veterinarstvo i hranu 5. studenoga 2019. obustavila je uporabu proizvoda u Danskoj na temelju načela predostrožnosti, u svrhu zaštite zdravlja životinja i sprečavanja pojave novih varijanti virusa u budućnosti. U skladu s člankom 45. stavkom 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004 Danska je 6. studenoga 2019. obavijestila Europsku komisiju i Europsku agenciju za lijekove o obustavi primjene VMP-a Suvaxyn PRRS MLV.

Stoga je Europska komisija 7. studenoga 2019. pokrenula postupak u skladu s člankom 45. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CVMP-a zatražila da ocijeni prethodno navedena pitanja i njihov mogući učinak na omjer koristi i rizika VMP-a Suvaxyn PRRS MLV. Mišljenje CVMP-a zatraženo je do 31. svibnja 2020.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Dostavljene su informacije i pojašnjenja o kronologiji i datumima kada je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet saznao za moguću uključenost VMP-a Suvaxyn PRRS MLV u pogledu štetnih događaja na zahvaćenim poljoprivrednim gospodarstvima u Danskoj. Opisane su farmakovigilancijske mjere koje je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet poduzeo u skladu s člankom 49. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i može se zaključiti da je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet ispunio svoje obveze u pogledu farmakovigilancije.

U srpnju 2019. u uzorcima prikupljenima u okviru rutinskog nadzora virusa PRRS-a na stanici s nerastima negativnoj na virus PRRS-a u Danskoj otkriven je PRRSV-1. Prodaja sjemena prekinuta je nakon što je potvrđena prisutnost virusa PRRS-a. Soj, kojemu je dodijeljen naziv „soj virusa Horsens“, navodno je otkriven u oko 40 stada koja su primila sjeme iz stanice s nerastima. Klinički znakovi

uočeni u stadima obuhvaćali su reproduktivne neuspjehe, smrtnost prasadi do 60 %, a u nekim slučajevima i smrtnost krmača.

Virus prikupljen na stanici s nerastima, virus prikupljen od susjednog stada i od 40 stada kod kojih je zabilježeno izbijanje bolesti nakon što su primila sjeme sa stanice s nerastima sekvenciran je i analiziran. Provedeno je potpuno sekvenciranje genoma soja virusa Horsens i objavljeno je u javnoj bazi podataka GenBank u ožujku 2020. (pristupni broj MN603982)¹ Analizu sekvence također su objavili Kvisgaard i dr. u ožujku 2020.²

Analizom genetske sekvence soja virusa Horsens koju su proveli Kvisgaard i dr. i neovisnom analizom koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet pokazalo se da se radi o rekombinantnom soju čiji se genom uglavnom sastoji od genetskog materijala (RNA) dobivenog iz dvaju cjepnih sojeva, Amervac (Unistrain PRRS) i 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), što upućuje na to da se soj virusa Horsens pojavio kao rezultat rekombinacije tih cjepnih sojeva. Međutim, postojanje kratke sekvence u otvorenom okviru čitanja 3 (engl. *open reading frame 3* (ORF3)) koja se razlikuje od oba roditeljska soja ne omogućuje potpuno isključivanje mogućnosti da je u događaj rekombinacije također bio uključen i treći soj virusa PRRS-a. Iako su Kvisgaard i dr. tu mogućnost smatrali malo vjerojatnom, relativno velik broj mutacija uočenih u toj kratkoj sekvenci i zaključak nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet da je sekvenca sličnija terenskim izolatima nego bilo kojem od cjepnih sojeva potkrepljuju stajalište nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet da najvjerojatnije proizlazi iz trećeg terenskog soja. U skladu s tom logikom, soj virusa Horsens također se mogao pojaviti kao rezultat niza događaja rekombinacije, pri čemu bi se cjepni soj Suvaxyn PRRS MLV mogao rekombinirati sa sojem nalik soju Amervac, koji bi već bio u optjecaju u stadu u kojem je došlo do rekombinacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet razmotrio je mogući rizik od rekombinacije virusa PRRS-a općenito u pogledu terenskih sojeva i sojeva modificiranih živih cjepiva protiv virusa PRRS-a, uključujući povratak u virulentno stanje, na temelju nedavnih nalaza. Genetska rekombinacija virusa PRRS-a ne može se isključiti, što znači da bi do nje moglo doći u terenskim uvjetima. Općenito je priznato da do takve rekombinacije može doći između terenskih sojeva virusa PRRS-a, uključujući sojeve iz modificiranih živih cjepiva protiv PRRS-a. Ta je činjenica poznata već desetljećima i posebno je opisana u znanstvenoj literaturi.

Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet raspravljao je o tome u kojoj bi mjeri uporaba virusa iz cjepiva Suvaxyn PRRS, koji je prilagođen rekombinantnim stanicama bubrega mladih hrčaka (BHK-21) koje izlučuju varijantu receptora virusa PRRS-a CD163, mogla doprinijeti većem stupnju genetske varijabilnosti koja bi mogla dovesti do pojave virulentnih varijanti virusa u prijemljivim populacijama svinja, kao što su one prisutne u Danskoj. Iako genetska raznolikost virusa PRRSV-1 u definiranoj regiji kao što je Danska ne može biti u potpunosti poznata, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet usporedio je virus iz cjepiva Suvaxyn PRRS s poznatim danskim izolatima virusa PRRSV-1 te cjepnim sojevima drugih odobrenih modificiranih živih cjepiva protiv PRRS-a. Rezultati analize doveli su do pretpostavke da su virusi iz cjepiva povezani s nekim danskim terenskim sojevima nego što su neki danski terenski sojevi međusobno povezani. Na temelju navedenoga smatra se da se virusom iz cjepiva Suvaxyn PRRS MLV ne uvodi razina genetske raznolikosti u populacije svinja koja nadilazi stupanj raznolikosti koji već postoji na terenu.

U ovom slučaju i na temelju dostupnih informacija ne može se donijeti konačan zaključak o razini virulencije rekombinantnog soja virusa Horsens, kako iz farmakovigilancijskih podataka/epidemiologije

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)

događaja, tako ni iz njegove genomske sekvencije ili eksperimentalnog ispitivanja reproduktivnih parametara koje je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet. Međutim, podatci koje je dostavilo Dansko vijeće za hranu i poljoprivredu o proizvodnim gubitcima u zaraženim stadima upućuju na to da su klinički znakovi kao što su reproduktivni neuspjesi, visoka smrtnost prasadi i u nekim slučajevima smrtnost krmača uzrokovani sojem virusa Horsens.

Međutim, događaji rekombinacije modificiranog živog virusa PRRS-a s virulentnim terenskim virusom PRRS-a ili između dvaju virusa iz modificiranih živih virusa PRRS-a mogu se pojaviti samo u prisutnosti obaju virusa na istom poljoprivrednom gospodarstvu. Budući da se virus iz modificiranog živog cjepiva općenito može umnožavati u cijepljenim svinjama, također se može rekombinirati s terenskim sojevima ili drugim cjepnim sojevima koji se mogu istodobno umnožavati u istoj svinji. Međutim, ako dođe do takve rekombinacije, nije moguće predvidjeti virulenciju i moguće učinke tako nastalog rekombinantnog virusa PRRS-a. Na temelju dostupnih podataka, za cjepivo Suvaxyn PRRS MLV koje se u tom pogledu razlikuje od ostalih odobrenih modificiranih živih cjepiva protiv virusa PRRS-a nije utvrđen razlog za zabrinutost specifičan za proizvod.

Iako je Suvaxyn PRRS MLV identificiran kao jedna od komponenti rekombinantnog virusa, na temelju dostupnih podataka nema dokaza koji bi upućivali na to da je s tim proizvodom povezana povećana vjerojatnost rekombinacije u usporedbi s drugim modificiranim živim cjepivima protiv PRRS-a. Nadalje, iako je potvrđeno da može doći do rekombinacije virusâ PRRS-a i da to može dovesti do kliničkih znakova povezanih sa zarazom PRRS-om, smatra se da se takvi događaji rijetko pojavljuju.

Stoga bi pri uporabi modificiranih živih cjepiva protiv PRRS-a trebalo uzeti u obzir dobro poznatu opću mogućnost rekombinacije terenskih sojeva virusa PRRS-a i sojeva iz modificiranih živih cjepiva protiv PRRS-a te moguće posljedice takvih događaja rekombinacije. Osim toga, mogućnost cirkuliranja i širenja virusâ PRRS-a valja ograničiti posebnim mjerama predostrožnosti (npr. cijepljenjem, uporabom cjepiva u skladu s posebnim pravilima, mjerama biozaštite/biosigurnosti). Međutim, te mjere opreza nisu relevantne samo za Suvaxyn PRRS MLV, nego i za sva modificirana živa cjepiva protiv PRRS-a odobrena u EU-u.

Kako bi se ograničila mogućnost cirkuliranja virusa iz modificiranih živih cjepiva protiv PRRS-a te kako bi se smanjio taj rizik te učestalost rekombinacije virusâ PRRS-a, uključujući cjepne sojeve PRRS-a, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predložio je mjere za smanjenje rizika koje se sastoje od uključivanja upozorenja u informacije o proizvodu, kao i općenitije smjernice o prijelazu s jednog modificiranog živog cjepiva protiv PRRS-a na drugo na istom poljoprivrednom gospodarstvu. Ove se smjernice temelje na načelu da se na istom poljoprivrednom gospodarstvu istodobno ne bi trebala upotrebljavati različita cjepiva protiv PRRS-a koja sadrže modificirani živi virus.

CVMP smatra da su predložena upozorenja općenito razumljiva i dao je suglasnost za manje izmjene tih upozorenja. Odjeljak 4.5. Sažetka opisa svojstava i odgovarajući odjeljak 12. Upute o VMP-u potrebno je izmijeniti kako slijedi:

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

...

Novouvedene ženke koje nisu bile izložene virusu PRRS-a (npr. zamjenske nazimice iz krda negativnih na virus PRRS-a) trebalo bi cijepiti prije uvođenja u krdo životinja koje su bile izložene virusu PRRS-a i prije trudnoće.

Preporučuje se da se sve ciljne svinje u krdu cijepe, od najranije preporučene dobi nadalje.

Kako bi se ograničio potencijalni rizik rekombinacije cjepnih sojeva PRRS-a, nemojte upotrebljavati različita cjepiva protiv PRRS-a koja sadrže modificirani živi virus na istom poljoprivrednom

gospodarstvu u isto vrijeme. Nemojte u krdu rutinski rotirati dva ili više komercijalnih cjepiva protiv PRRS-a koja sadrže modificirani živi virus s ciljem poboljšanja međusobne zaštite.

Osim toga, Odbor se složio s tome da su takva upozorenja također primjenjiva na druga cjepiva protiv PRRS-a koja sadrže modificirani živi virus odobrena u EU-u te da bi se u budućnosti trebala provesti daljnja razmatranja o tom pitanju.

Detaljnije smjernice predložene za prijelaz s jednog cjepiva protiv PRRS-a koje sadrži modificirani živi virus na drugo unutar istog poljoprivrednog gospodarstva također su općenito razumljive. Međutim, smatra se da provedba takvih smjernica nije izravno povezana s informacijama o proizvodu, nego s posebnim mjerama upravljanja na poljoprivrednim gospodarstvima. Stoga je donesen zaključak da valja izraditi zaseban dokument o ispravnoj i pravilnoj uporabi cjepiva protiv PRRS-a koja sadrže modificirani živi virus (uključujući prijelaz s jednog cjepiva na drugo).

3. Ocjena koristi i rizika

Uvod

Suvaxyn PRRS MLV je modificirano živo cjepivo koje kao aktivni sastojak sadrži virus respiratornog i reproduktivnog sindroma svinja (PRRS), soj 96V198. Dostupan je kao liofilizat i otapalo za pripremu suspenzije za injekciju.

Cjepivo je indicirano za aktivnu imunizaciju klinički zdravih svinja starijih od prvog dana njihova života u okolišu kontaminiranom virusom PRRS-a radi smanjenja količine virusa u krvi (viremija) i nazalnog izlučivanja uzrokovanog zarazom europskim sojevima virusa PRRS-a (genotip 1). Imunitet nastupa 21 dan nakon cijepljenja i traje 26 tjedna nakon cijepljenja.

Procjena koristi

Djelotvornost cjepiva nije preispitana u smislu izravnih terapijskih ili dodatnih koristi u ovom postupku iz članka 45.

Procjena rizika

Kvaliteta i sigurnost proizvoda za ciljne životinje, kao i rizici za korisnika, okoliš i potrošače nisu preispitani u ovom postupku iz članka 45.

Specifični potencijalni rizici, ovisno o vrsti proizvoda i primjeni:

Budući da proizvod sadrži živi oslabljeni virus i živi organizmi mogu se unijeti u okoliš, može doći do nenamjernog širenja cjepnog soja.

Moguć je povratak u virulentno stanje jer proizvod sadrži živi oslabljeni virus koji ima reproduktivni ili integracijski potencijal. Međutim, nije uočen nikakav pokazatelj o tome da se nakon serijskih pasaža virus iz cjepiva vratio u virulentno stanje.

Budući da se ovaj cjepni soj također može umnožavati u cijepljenim svinjama, može se rekombinirati s terenskim sojevima ili drugim cjepnim sojevima koji se mogu istodobno umnožavati u istoj svinji. Genetska rekombinacija virusâ PRRS-a, uključujući sojeve iz modificiranog živog cjepiva protiv PRRS-a, prirodan je proces i ne može se isključiti. Ova je značajka općenito priznata i poznata je već desetljećima te je detaljno opisana u znanstvenoj literaturi. S obzirom na te okolnosti, mogući rizici povezani s genetskom rekombinacijom razmotreni su i procijenjeni u početnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje VMP-a Suvaxyn PRRS MLV u promet te u daljnjim postupcima.

U pogledu događaja u Danskoj koji je pokrenuo ovaj postupak iz članka 45., pretpostavlja se da se rekombinantni soj na svinjskom gospodarstvu vjerojatno pojavio rekombinacijom koja je uključivala

dva soja virusa iz modificiranog živog cjepiva protiv PRRS-a povezana s cjepivima Unistrain PRRS i Suvaxyn PRRS MLV. Iako je Suvaxyn PRRS MLV identificiran kao jedna od komponenti rekombinantnog virusa, na temelju dostupnih podataka nema dokaza koji bi upućivali na to da je s tim proizvodom povezana povećana vjerojatnost rekombinacije u usporedbi s drugim modificiranim živim cjepivima protiv PRRS-a. Osim toga, ne može se tvrditi da je prisutnost genomske sekvence koje pripadaju VMP-u Suvaxyn PRRS MLV u rekombinantnom soju u potpunosti odgovorna za uočenu virulenciju. Smatra se da je događaj u Danskoj povezan s uvođenjem rekombinantnog virusa u stada koja nisu bila izložena virusu PRRS-a prijenosom putem kontaminiranog sjemena, no to se ne smatra konkretno povezanim s proizvodom Suvaxyn PRRS MLV. Stoga se smatra da taj događaj ne utječe na procjenu koristi i rizika za VMP Suvaxyn PRRS MLV.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

U sažetku opisa svojstava biocidnog proizvoda već su uključene odgovarajuće informacije za informiranje o mogućim rizicima tog proizvoda koji su relevantni za ciljanu životinju, korisnika, okoliš i potrošače te za pružanje savjeta o tome kako spriječiti ili smanjiti te rizike. Međutim, unošenje dodatnih informacija u svrhu smanjenja rizika od pojave rekombinacije smatra se potrebnim u kontekstu ovog postupka iz članka 45. (vidjeti gore).

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Općenito, omjer koristi i rizika VMP-a Suvaxyn PRRS MLV smatra se pozitivnim, podložno pružanju dodatnih upozorenja u informacijama o lijeku.

Razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava VMP-a i upute o VMP-u

Budući da:

- potencijal genetske rekombinacije smatra se intrinzičnim svojstvom virusa PRRS-a i dobro je opisan u znanstvenoj literaturi;
- na temelju dostupnih podataka nema dokaza koji bi upućivali na to da je povećana vjerojatnost rekombinacije povezana s VMP-om Suvaxyn PRRS MLV u usporedbi s drugim modificiranim živim cjepivima protiv virusa PRRS-a;
- ne može se tvrditi da je prisutnost genomske sekvence koje pripadaju VMP-u Suvaxyn PRRS MLV u rekombinantnom soju u potpunosti odgovorna za uočenu virulenciju;
- preporučeno je uvođenje dodatnih upozorenja u informacije o lijeku kako bi se smanjio rizik od pojave rekombinacije;
- CVMP je zaključio da je ukupni omjer koristi i rizika lijeka Suvaxyn PRRS MLV i dalje pozitivan;

CVMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Suvaxyn PRRS MLV iz Priloga A.