

IV priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašą ir informacinį lapelį**

Suvaxyn PRRS MLV mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Suvaxyn PRRS MLV – tai gyvoji vakcina, kurios sudėtyje, kaip veikliosios medžiagos, yra gyvų modifikuotų 96V198 padermės kiaulių reprodukcinio ir kvėpavimo sindromo (KRKS, angl. PRRS) virusų (102,2–105,2 50 proc. ląstelių kultūros užkrečiančių dozių (angl. CCID50) vienoje dozėje). Ši vakcina naudojama aktyviai kliniškai sveikų ne jaunesnių kaip 1 paros kiaulių imunizacijai KRKS virusu užkrėstoje aplinkoje, siekiant sumažinti virusų kiekį gyvūnų kraujyje ir į aplinką per nosį išskiriamų virusų kiekį, užsikrėtus europinių padermių (1 genotipo) KRKS virusu.

Suvaxyn PRRS MLV tiekiamas liofilizato ir tirpiklio, iš kurių ruošama į raumenis švirkščiamą injekcinę suspensiją, forma. Ne jaunesnėms kaip 1 paros amžiaus penimoms kaulėms į raumenis reikia suleisti vieną 2 ml dozę. Veislinėms kaulaitėms ir paršavedėms viena 2 ml dozė sušvirkščiamą į raumenis, prieš jas įvedant į paršavedžių bandą, likus maždaug 4 savaitėms iki sukerigimo. Kas 6 mėnesius gyvūnui sušvirkščiamą viena pakartotinė dozė.

Gavus pranešimų apie išskirtus KRKS virusus, kurie, kaip manoma, rekombinavosi su dviejose vakcinose (Unistain PRRS ir Suvaxyn PRRS MLV) naudojamų padermių virusais, Danijoje buvo sustabdytas pagal centralizuotą procedūrą registruoto veterinarinio vaisto Suvaxyn PRRS MLV naudojimas. Kaip paaiškėjo, rekombinantinis virusas pateko į kuilių stotį, o vėliau su sperma – į kiaulių bandas. Į KRKS neužsikrėtusias bandas su sperma patekusių rekombinantinių virusų sukelta infekcija pasireiškė klinikiniais požymiais, kurie panašūs į požymius, kurie pasireiškia į gyvūno organizmą patekus virulentiškiems KRKS virusams, įskaitant žaibinę ligos eigą. Liga buvo patvirtinta maždaug 40 ūkių.

2019 m. lapkričio 5 d. Danijos veterinarijos ir maisto administracija saugumo sumetimais sustabdė šio vaisto naudojimą Danijoje, siekdama apsaugoti gyvūnų sveikatą ir užkirsti kelią naujų viruso variantų atsiradimui ateityje. 2019 m. lapkričio 6 d. Danija, vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 45 straipsnio 4 dalimi, Europos Komisijai ir Europos vaistų agentūrai pranešė apie tai, kad sustabdė Suvaxyn PRRS MLV naudojimą.

Todėl 2019 m. lapkričio 7 d. Europos Komisija pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 45 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) įvertinti pirmiau nurodytus susirūpinimą keliančius klausimus ir jų poveikį Suvaxyn PRRS MLV naudai ir rizikos santykiui. CVMP buvo paprašyta pateikti nuomonę iki 2020 m. gegužės 31 d.

2. Turimų duomenų aptarimas

Buvo pateikta informacija ir paaiškinimas dėl įvykių chronologinės sekos ir datų, kada registruotojas pirmą kartą sužinojo apie galimą Suvaxyn PRRS MLV sąsają su nepageidaujamais reiškiniais, kurie buvo nustatyti užkrėstuose Danijos ūkiuose. Buvo aprašyti farmakologinio budrumo veiksmai, kurių registruotojas ėmėsi vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 49 straipsniu, ir galima padaryti išvadą, kad registruotojas įvykdė su farmakologiniu budrumu susijusius savo įsipareigojimus.

2019 m. liepos mėn. 1 genotipo KRKS virusų buvo aptikta ėminiuose, kurie buvo surinkti vykdant įprastą KRKS viruso priežiūrą KRKS virusu užkrėstoje kuilių stotyje Danijoje. Patvirtinus, kad spermoje yra KRKS viruso, jos pardavimas buvo sustabdytas. Horsensio viruso padermės padermės virusų buvo aptikta, kaip manoma, maždaug 40 bandų, gavusių spermos iš šios kuilių stoties. Bandose buvo pastebėti tokie klinikiniai požymiai, kaip nevaisingumas, iki 60 proc. siekiantis paršelių gaištamumas ir kai kuriais atvejais – paršavedžių gaišimas.

Atliktas kuilių stotyje, taip pat kaimyninėje bandoje ir šiose 40 bandų, kuriose, gavus spermą iš minėtos kuilių stoties, įvyko infekcijos protrūkiai, surinktų virusų sekvenavimas ir analizė. Atlikta Horsensio viruso padermės virusų viso genomo sekoskaita ir 2020 m. kovo mėn. šie duomenys buvo paskelbti viešojoje duomenų bazėje „GenBank“ (registravimo numeris (angl. *accession number*) MN603982)¹. 2020 m. kovo mėn. sekos analizę taip pat paskelbė Kvisgaard *et al.*².

Iš Kvisgaard *et al.* atliktos Horsensio viruso padermės virusų genetinės sekos analizės ir registruotojo atliktos nepriklausomos analizės matyti, kad šios padermės virusai yra rekombinantai, kurių genomas sudarytas daugiausia iš dviejų vakcinose naudojamų padermių, Amervac (Unistain PRRS) ir 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), virusų genetinės medžiagos (RNR), o tai leidžia manyti, kad Horsensio viruso padermė susiformavo įvykus šiose vakcinose naudojamų padermių virusų rekombinacijai. Tačiau, kadangi atvirame skaitymo rėmelyje-3 (angl. ORF3) yra trumpa sekos atkarpa, kuri skiriasi nuo abiejų pradinių padermių virusų sekos, negalima visiškai atmesti galimybės, kad rekombinacijoje dalyvavo ir trečios padermės KRKS virusai. Nors Kvisgaard *et al.* laikėsi nuomonės, kad tai mažai tikėtina, palyginti didelis šioje trumpoje sekoje nustatytų mutacijų skaičius ir registruotojo nustatytas faktas, kad ši seka yra panašesnė į išskirtų laukinių padermių virusų seką, o ne į kurių nors iš dviejų vakcinose naudojamų padermių virusų seką, patvirtino registruotojo nuomonę, kad ši seka veikiausiai susidarė dalyvaujant trečios laukinės padermės virusams. Vadovaujantis tokia logika, Horsensio viruso padermė taip pat galėjo susiformuoti iš eilės įvykus keliems rekombinacijos įvykiams, kurių metu Suvaxyn PRRS MLV naudojamos padermės virusai galėjo rekombinuotis su į Amervac panašios padermės virusais, kurių jau turėjo būti toje bandoje, kurioje įvyko rekombinacija.

Remdamasis naujausiais tyrimų rezultatais, registruotojas bendrai aptarė galimą KRKS virusų rekombinacijos riziką, susijusią tiek su laukinių padermių, tiek su modifikuotais gyvais vakcinose nuo KRKS naudojamais virusais, įskaitant jų virulentiškumo reversiją. Negalima atmesti KRKS virusų genetinės rekombinacijos galimybės, tad ji gali įvykti ir lauko sąlygomis. Apskritai pripažįstama, kad tokia rekombinacija gali įvykti tarp laukinių padermių KRKS virusų, įskaitant modifikuotose gyvosiose vakcinose nuo KRKS naudojamų padermių virusus. Tai žinoma jau ne vieną dešimtmetį ir išsamiai aprašyta mokslinėje literatūroje.

Be to, registruotojas aptarė, kiek Suvaxyn sudėtyje esančių KRKS virusų, kurie pritaikyti prie rekombinantinių žiurkėno jauniklio inkstų ląstelių (BHK-21) – ląstelių, kuriose ekspresuojamas KRKS viruso receptoriaus CD163 variantas, – naudojimas gali lemti didesnę genetinę variantiškumą, dėl kurio ligai imliose kiaulių populiacijose galėtų atsirasti tokių virulentiškų viruso variantų, kurių buvo nustatyta Danijoje. Nors neįmanoma nustatyti visų 1 genotipo KRKS virusų genetinių charakteristikų konkrečiame regione, kaip antai Danijoje, registruotojas palygino Suvaxyn sudėtyje esančius KRKS virusus su Danijoje išskirtais 1 genotipo KRKS virusais ir kitose patvirtintose modifikuotose gyvosiose vakcinose nuo KRKS naudojamų padermių virusais. Atsižvelgiant į analizės rezultatus, padaryta prielaida, kad vakcinų sudėtyje esantys virusai yra glaudžiau susiję su kai kurių Danijoje paplitusių laukinių padermių virusais, nei kai kurių Danijoje paplitusių laukinių padermių virusai yra susiję tarpusavyje. Remiantis šia prielaida, laikomasi nuomonės, kad dėl Suvaxyn PRRS MLV sudėtyje esančių virusų jų genetinės įvairovės lygis kiaulių populiacijose netampa didesnis, nei jų įvairovės lygis lauko sąlygomis.

Šiuo atveju ir remiantis turima informacija, negalima padaryti jokios galutinės išvados dėl rekombinantinių Horsensio viruso padermės virusų virulentiškumo lygio nei pagal įvykių farmakologinio budrumo ir (arba) epidemiologinius duomenis, nei pagal šios padermės virusų genomo seką, nei pagal registruotojo atlikto eksperimentinio reprodukcinių parametrų tyrimo duomenis. Vis dėlto, iš Danijos

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)

maisto ir žemės ūkio tarybos pateiktų duomenų apie gamybos nuostolius užkrėstose bandose matyti, kad tokius klinikinius požymius, kaip nevaisingumas, didelis paršelių gaištamumas ir kai kuriais atvejais – paršavedžių gaišimas, sukėlė Horsensio viruso padermės virusai.

Tačiau modifikuotos gyvosios vakcinos nuo KRKS sudėtyje esančių virusų rekombinacija su virulentiškais laukinės padermės KRKS virusais arba dviejų modifikuotose gyvosiose vakcinose nuo KRKS naudojamų padermių virusų tarpusavio rekombinacija gali įvykti tik jeigu tame pačiame ūkyje yra abiejų virusų. Kadangi vakcinų sudėtyje esantys modifikuoti gyvi virusai paprastai gali replikuotis paskiepytų kiaulių organizme, jie taip pat gali rekombinuotis su laukinių padermių arba kitose vakcinose naudojamų padermių virusais, kurie tuo pat metu gali replikuotis tos pačios kiaulės organizme. Vis dėlto, jeigu tokia rekombinacija įvyktų, neįmanoma prognozuoti taip susiformavusių rekombinantinių KRKS virusų virulentiškumo ir galimo poveikio. Remiantis turimais duomenimis, dėl Suvaxyn PRRS MLV nenustatyta jokių konkrečių susirūpinimą keliančių klausimų, kurių šiuo klausimu nebūtų iškilę dėl kitų registruotų modifikuotų gyvųjų vakcinų nuo KRKS viruso.

Nors buvo nustatyta, kad Suvaxyn PRRS MLV sudėtyje esanti medžiaga yra vienas iš rekombinantinio viruso komponentų, atsižvelgiant į turimus duomenis, nėra jokių įrodymų, kurie leistų manyti, kad, palyginti su kitomis modifikuotomis gyvosiomis vakcinomis nuo KRKS, su šiuo vaistu sietina didesnė rekombinacijos tikimybė. Be to, nors pripažįstama, kad gali įvykti rekombinacija tarp skirtingų padermių KRKS virusų ir dėl to gali pasireikšti su užsikrėtimu KRKS susiję klinikiniai požymiai, manoma, kad tokie reiškiniai nėra dažni.

Todėl, naudojant modifikuotas gyvasias vakcinas nuo KRKS, reikėtų apsvarstyti gerai žinomą bendrą galimybę, kad laukinių padermių KRKS virusai gali rekombinuotis su modifikuotais gyvais KRKS virusais, ir galimus tokių rekombinacijos įvykių padarinius. Be to, KRKS virusų plitimo ir platinimo galimybę reikėtų apriboti konkrečiomis atsargumo priemonėmis (pvz., skiepijant, laikantis tam tikrų vakcinų naudojimo taisyklių, taip pat taikant biologinės saugos ir (arba) biologinio saugumo priemones). Tačiau tokių atsargumo priemonių reikia laikytis naudojant ne tik Suvaxyn PRRS MLV, o visas ES registruotas modifikuotas gyvasias vakcinas nuo KRKS.

Siekdamas apriboti modifikuotų gyvų virusų plitimo galimybę, taip pat sumažinti šią riziką ir skirtingų padermių KRKS virusų, įskaitant vakcinų nuo KRKS naudojamų padermių virusus, rekombinacijos dažnumą, registruotojas pasiūlė atitinkamas rizikos mažinimo priemones, t. y. į vaisto informacinius dokumentus įtraukti įspėjamuosius sakinius ir parengti bendresnio pobūdžio gaires dėl perėjimo nuo skiepijimo viena modifikuota gyvąją vakciną nuo KRKS prie skiepijimo kita tokia vakcina tame pačiame ūkyje. Šios gairės grindžiamos tuo principu, kad tuo pat metu tame pačiame ūkyje negalima naudoti skirtingų modifikuotų gyvųjų vakcinų nuo KRKS.

CVMP laikėsi nuomonės, kad registruotojo pasiūlyti įspėjamieji sakiniai yra iš esmės suprantami, ir sutarė dėl nedidelių jų pakeitimų. Preparato charakteristikų santraukos 4.5 skirsnis ir atitinkamas informacinio lapelio 12 skirsnis turėtų būti pakeisti taip:

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

...

Į bandą naujai įvedamas KRKS virusu neužsikrėtusias gyvulių pateles (pvz., pakaitines kiaulaites iš bandų, kur KRKS virusas nenustatytas) reikia vakcinuoti prieš įvedant į bandą, kurioje anksčiau yra buvę užsikrėtimo KRKS virusu atvejų, ir prieš neštumą.

Rekomenduojama vakcinuoti visas reikiamas bandos kiaules nuo anksčiausio rekomenduojamo amžiaus.

Kad būtų sumažinta galima rekombinacijos tarp KRKS vakcinos padermių rizika, tuo pačiu metu viename ūkyje nenaudokite skirtingų modifikuotų gyvų virusų vakcinų nuo KRKS. Kad kryžminė

apsauga būtų stipresnė, bandoje pakaitom nenaudokite dviejų ar daugiau komercinių modifikuotų gyvų virusų vakcinų nuo KRKS.

Be to, komitetas pripažino, kad tokius įspėjamuosius sakinius reikėtų įtraukti ir į kitų ES registruotų modifikuotų gyvųjų vakcinų nuo KRKS informacinius dokumentus ir kad ateityje reikėtų išsamiau apsvarstyti šį klausimą.

Pasiūlytos išsamesnės gairės dėl perėjimo nuo skiepijimo viena modifikuota gyvąja vakcina prie skiepijimo kita tokia vakcina tame pačiame ūkyje taip pat yra iš esmės suprantamos. Tačiau manoma, kad tokių gairių įgyvendinimas yra labiau tiesiogiai susijęs ne su vaisto informaciniais dokumentais, o su konkrečiomis ūkiuose taikomomis valdymo priemonėmis. Taigi, buvo padaryta išvada, kad reikėtų parengti atskirą dokumentą dėl teisingo ir tinkamo modifikuotų gyvųjų vakcinų nuo KRKS naudojimo (įskaitant perėjimą nuo skiepijimo viena prie skiepijimo kita vakcina).

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Įžanga

Suvaxyn PRRS MLV – tai modifikuota gyvoji vakcina, kurios sudėtyje, kaip veikliosios medžiagos yra 96V198 padermės kiaulių reprodukcinio ir kvėpavimo sindromo (KRKS) virusų. Ji tiekama liofilizato ir tirpiklio, iš kurių ruošiama injekcinė suspensija, forma.

Ši vakcina naudojama aktyviai kliniškai sveikų ne jaunesnių kaip 1 paros kiaulių imunizacijai KRKS virusu užkrėstoje aplinkoje, siekiant sumažinti virusų kiekį gyvūnų kraujyje ir į aplinką per nosį išskiriamų virusų kiekį, užsikrėtus europinių padermių (1 genotipo) KRKS virusu. Imunitetas įgyjamas praėjus 21 parai po vakcinacijos. Imunitetas išlieka 26 savaites po vakcinacijos.

Naudos vertinimas

Šios 45 straipsnyje numatytos procedūros metu nebuvo peržiūrimas šios vakcinos veiksmingumas, susijęs su jos tiesiogine terapine arba papildoma nauda.

Rizikos vertinimas

Šios 45 straipsnyje numatytos procedūros metu nebuvo peržiūrima šio vaisto kokybė ir saugumas paskirties gyvūnams bei naudotojui, aplinkai ir vartotojui keliama rizika.

Konkreči galima rizika pagal vaisto rūšį ir naudojimo būdą

Kadangi vakcinos sudėtyje yra gyvų susilpnintų virusų, joje esantys virusai gali netyčia išplisti, ir į aplinką gali patekti gyvų organizmų.

Kadangi vaisto sudėtyje yra gyvų susilpnintų virusų, kurie gali replikuotis arba integruotis, jie gali vėl tapti virulentiškais. Tačiau, atlikus serijinį persėjimą (angl. *serial passage*), jokių vakcinos sudėtyje esančių virusų virulentiškumo reversijos požymių nenustatyta.

Kadangi šios vakcinoje naudojamos padermės virusai gali replikuotis ir paskiepytų kiaulių organizme, jie gali rekombinuotis su tuo pat metu tos pačios kiaulės organizme besireplikuojančiais laukinių padermių ar kitose vakcinose naudojamų padermių virusais. KRKS virusų, įskaitant modifikuotų gyvųjų vakcinų nuo KRKS naudojamų padermių virusus, genetinė rekombinacija yra natūralus procesas, todėl negalima atmesti jos galimybių. Ši savybė yra visuotinai pripažįstama ir žinoma jau ne vieną dešimtmetį bei išsamiai aprašyta mokslinėje literatūroje. Atsižvelgiant į šias aplinkybes, galima su genetinė rekombinacija susijusi rizika buvo aptarta ir įvertinta procedūros dėl Suvaxyn PRRS MLV pirminio registracijos pažymėjimo ir paskesnių procedūrų metu.

Kalbant apie įvykį Danijoje, dėl kurio buvo pradėta 45 straipsnyje numatyta procedūra, daroma prielaida, kad rekombinantinių virusų kiaulių ūkyje veikiausiai atsirado įvykus rekombinacijai, kurioje dalyvavo dviejų modifikuotuose gyvosiose vakcinose nuo KRKS naudojamų padermių virusai, susiję su vakcinomis Unistrain PRRS ir Suvaxyn PRRS MLV. Nors buvo nustatyta, kad Suvaxyn PRRS MLV sudėtyje esanti medžiaga yra vienas iš rekombinantinio viruso komponentų, atsižvelgiant į turimus duomenis, nėra jokių įrodymų, kurie leistų manyti, kad, palyginti su kitomis modifikuotomis gyvosiomis vakcinomis nuo KRKS, su šiuo vaistu sietina didesnė rekombinacijos tikimybė. Be to, negalima teigti, kad nustatytą virusų virulentiškumą lėmė vien tai, kad rekombinantiniuose virusuose buvo su Suvaxyn PRRS MLV susijusios genomo sekos. Manoma, kad įvykis Danijoje susijęs su tuo, kad į KRKS virusu neužsikrėtusias bandas su užkrėsta sperma pateko rekombinantinis virusas, tačiau nemanoma, kad tai būtų susiję konkrečiai su vaistu Suvaxyn PRRS MLV. Todėl laikomasi nuomonės, kad šis įvykis neturi įtakos Suvaxyn PRRS MLV naudos ir rizikos santykio vertinimui.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Į veterinarinio vaisto aprašą jau įtraukta atitinkama informacija apie galimą šio vaisto keliamą riziką paskirties gyvūnams, naudotojui, aplinkai ir vartotojui, taip pat apie tai, kaip išvengti šios rizikos arba ją sumažinti. Tačiau, atsižvelgiant į šios 45 straipsnyje numatytos procedūros rezultatus, manoma, kad, siekiant sumažinti rekombinacijos riziką, į vaisto informacinius dokumentus būtina įtraukti daugiau informacijos (nurodytos pirmiau).

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Apskritai manoma, kad Suvaxyn PRRS MLV naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, bet į vaisto informacinius dokumentus reikia įtraukti daugiau įspėjimų.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą ir informacinį lapelį

Kadangi

- genetinės rekombinacijos potencialas laikomas KRKS virusams būdinga savybe ir jis išsamiai aprašytas mokslinėje literatūroje;
- atsižvelgiant į turimus duomenis, nėra jokių įrodymų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad, palyginti su kitomis modifikuotomis gyvosiomis vakcinomis nuo KRKS viruso, su Suvaxyn PRRS MLV sietina didesnė virusų rekombinacijos tikimybė;
- negalima teigti, kad nustatytą virusų virulentiškumą lėmė vien tai, kad rekombinantiniuose virusuose buvo su Suvaxyn PRRS MLV susijusios genomo sekos;
- rekomenduota, siekiant sumažinti rekombinacijos riziką, į vaisto informacinius dokumentus įtraukti daugiau įspėjimų;
- CVMP padarė išvadą, jog bendras Suvaxyn PRRS MLV naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas,

CVMP rekomenduoja iš dalies pakeisti Suvaxyn PRRS MLV registracijos pažymėjimą, kaip nurodyta A priede.