

IV pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem
zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā**

***Suvaxyn PRRS MLV* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

1. Ievads

Suvaxyn PRRS MLV ir dzīva vakcīna, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur modificētu cūku reproduktīvā un respiratorā sindroma (CRRS) vīrusu, celms 96V198, 102,2–105,2 CCID50 vienā devā. Tā indicēta klīniski veselu cūku aktīvai imunizācijai no vienas dienas vecuma CRRS vīrusa skartā vidē, lai samazinātu virēmijas ilgumu un izdalījumus no deguna, ko izraisījusi inficēšanās ar CRRS vīrusa Eiropas celmiem (1. genotipu).

Suvaxyn PRRS MLV vakcīna ir pieejama kā liofilizāts un šķīdinātājs, no kā pagatavo suspensiju intramuskulārai injekcijai. To paredzēts ievadīt ar vienreizēju 2 ml intramuskulāru injekciju nobarojamām cūkām no vienas dienas vecuma. Konkrēti jauncūkām un sivēnmātēm ievada vienreizēju 2 ml devu ar intramuskulāru injekciju pirms to ielaišanas sivēnmāšu ganāmpulkā, apmēram četras nedēļas pirms apsēklošanas. Ik pēc sešiem mēnešiem ievada vienu revakcinācijas devu.

Pēc ziņojumiem par tāda CRRS vīrusa izolēšanu, kas tiek uzskatīts par divās vakcīnās, *Unistain PRRS* un *Suvaxyn PRRS MLV*, izmantoto celmu rekombinantu, Dānijā tika apturēta centralizēti reģistrēto veterināro zāļu *Suvaxyn PRRS MLV* lietošana. Šķiet, ka rekombinētais vīruss ir ticis pārnestš uz kuiļu staciju un pēc tam ar spermas starpniecību — uz cūku ganāmpulkiem. Ar spermas starpniecību notikusī rekombinētā vīrusa infekcijas ieviešana ar CRRS neslimojušos ganāmpulkos bija saistīta ar tādām klīniskajām pazīmēm, kas salīdzināmas ar izpausmēm pēc virulentu CRRSV celmu introducēšanas, tostarp strauji progresējošu slimību. Slimība ir apstiprināta aptuveni 40 fermās.

Dānijas Veterinārā un pārtikas pārvalde 2019. gada 5. novembrī apturēja šo zāļu lietošanu Dānijā, balstoties uz piesardzības principu, lai aizsargātu dzīvnieku veselību un nepieļautu jaunu vīrusa variantu rašanos nākotnē. Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 45. panta 4. punktu Dānija 2019. gada 6. novembrī paziņoja Eiropas Komisijai un Eiropas Zāļu aģentūrai par *Suvaxyn PRRS MLV* lietošanas apturēšanu.

Tāpēc Eiropas Komisija 2019. gada 7. novembrī ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 45. pantu un lūdza CVMP izvērtēt iepriekšminētās bažas un to ietekmi uz *Suvaxyn PRRS MLV* ieguvumu un riska attiecību. CVMP tika lūgts sagatavot atzinumu līdz 2020. gada 31. maijam.

2. Pieejamo datu apspriešana

Ir sniegta informācija un paskaidrojumi par notikumu hronoloģiju un datumiem, kuros reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) pirmoreiz uzzināja par *Suvaxyn PRRS MLV* iespējamo saistību ar nevēlamajām blakusparādībām skartajās fermās Dānijā. Ir aprakstītas farmakovigilances darbības, ko RAĪ veicis saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 49. pantu, un var secināt, ka RAĪ ir izpildījis savus farmakovigilances pienākumus.

2019. gada jūlijā CRRSV-1 tika konstatēts paraugos, kas kārtējā CRRSV uzraudzības pārbaudē paņēmti CRRSV negatīvā kuiļu stacijā Dānijā. Pēc CRRS vīrusa klātbūtnes apstiprināšanas tika pārtraukta spermas tirdzniecība. Tā sauktais "Horsensas vīrusa celms" esot konstatēts aptuveni 40 ganāmpulkos, kuros bija saņemta sperma no kuiļu stacijas. Ganāmpulkos novērotās klīniskās pazīmes ietvēra reproduktīvo rādītāju traucējumus, sivēnu mirstību līdz 60 % un dažos gadījumos — sivēnmāšu mirstību.

Vīrusa paraugiem, kas ņemti no kuiļu stacijas, no kaimiņu ganāmpulka un no 40 ganāmpulkiem, kuros bija vīrusa uzliesmojums pēc spermas saņemšanas no kuiļu stacijas, tika veikta sekvenčēšana un

analizēšana. Veica Horsensas vīrusa celma genoma pilnīgu sekvencēšanu, un to 2020. gada martā publicēja publiskajā datubāzē *GenBank* (piekļuves numurs MN603982)¹. Sekvences analīzi 2020. gada martā publicēja arī Kvisgārda un kolēģi (*Kvisgaard et al*).².

Horsensas vīrusa celma ģenētiskās sekvences analīze, ko veica Kvisgārda un kolēģi, un RAĪ veiktā neatkarīgā analīze norādīja, ka šis celms ir rekombinants, kura genoms galvenokārt sastāv ģenētiskā materiāla (RNS), kas iegūts no divu vakcīnu celmiem, proti, *Amervac (Unistain PRRS)* un 96V198 (*Suvaxyn PRRS MLV*), un tas liecina, ka Horsensas vīrusa celms ir radies šo vakcīnu celmu rekombinācijas rezultātā. Taču īsa sekvences posma esamība atvērtajā lasīšanas zonā Nr. 3 (ORF3), kas atšķiras no abiem vecāku celmiem, neļauj pilnībā izslēgt iespējamību, ka rekombinācijas notikumā ir bijis iesaistīts arī kāds trešais CRRSV celms. Kaut gan Kvisgārda un kolēģi šādu iespējamību uzskatīja par maz ticamu, šajā īsajā sekvencē novērotais salīdzinoši liels mutāciju skaits un RAĪ konstatējums, ka sekvence ir vairāk līdzīga savvaļas izolātiem, nevis kādam no vakcīnas celmiem, varētu apstiprināt RAĪ uzskatu, ka tā, visticamāk, ir radusies no kāda trešā savvaļas celma. Balstoties uz šo loģisko pamatojumu, Horsensas vīrusa celms varētu būt radies arī vairāku rekombinācijas notikumu virknes rezultātā, kad *Suvaxyn PRRS MLV* varētu būt rekombinējies ar *Amervac* līdzīgu celmu, kurš, iespējams, jau cirkulēja ganāmpulkā, kur notika rekombinācija.

Iespējamo CRRS vīrusu rekombinācijas risku RAĪ aplūkoja vispārīgi gan attiecībā uz abiem savvaļas celmiem, gan modificētās dzīvās CRRSV vakcīnas celmiem, tostarp ņemot vērā virulences reversiju saskaņā ar jaunākajiem konstatējumiem. Nevar izslēgt CRRS vīrusu ģenētisko rekombināciju, un tā var notikt savvaļas apstākļos. Kopumā tiek atzīts, ka šāda rekombinācija var notikt starp CRRS savvaļas celmiem, tostarp CRRS MLV celmiem. Tas ir zināms jau vairākas desmitgades un ir labi aprakstīts zinātniskajās publikācijās.

Turklāt RAĪ apsprieda, kādā mērā, izmantojot *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīnas vīrusu, kas ir adaptēts rekombinētām kāmjū mazuļu nieru šūnām (BHK-21), kuras ekspresē CD163 CRRSV receptora variantu, varētu tikt veicināts lielāks ģenētiskā mainīguma līmenis, kas varētu izraisīt virulentu vīrusa variantu rašanos uzņēmīgās cūku populācijās, piemēram, kā Dānijā. Kaut gan nav iespējams pilnībā pārzināt CRRSV-1 ģenētisko daudzveidību kādā noteiktā reģionā, piemēram, Dānijā, RAĪ *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīnas vīrusu salīdzināja ar zināmajiem Dānijas CRRSV-1 izolātiem, kā arī citu reģistrēto CRRS MLV vakcīnu celmiem. Analīzes rezultāti ļāva pieņemt, ka vakcīnas vīrusi ar dažiem Dānijas savvaļas celmiem ir radniecīgi ciešāk, nekā Dānijas savvaļas celmi ir radniecīgi savā starpā. Pamatojoties uz to, tiek uzskatīts, ka *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīnas vīruss cūku populācijās neievieš tāda apmēra ģenētisko daudzveidību, kas pārsniegtu savvaļā jau pastāvošās daudzveidības līmeni.

Konkrētajā gadījumā un saskaņā ar pieejamo informāciju nav iespējams izdarīt galīgos secinājumus par rekombinētā Horsensas vīrusa celma virulences līmeni, ne balstoties uz farmakovigilances datiem / notikumu epidemioloģiju, ne arī genomu sekvenci un RAĪ veikto eksperimentālo pētījumu par reprodūktīvajiem parametriem. Tomēr Dānijas Pārtikas un lauksaimniecības padomes sniegtā informācija par produktivitātes zudumu inficētajos ganāmpulkos liecina, ka tādas klīniskās pazīmes kā reprodūktīvo rādītāju traucējumi, augsta sivēnu mirstība un dažos gadījumos sivēnmāšu mirstība ir izraisījis Horsensas vīrusa celms.

Taču rekombinācijas notikumi starp CRRS MLV vīrusu un virulentu CRRS savvaļas vīrusu vai starp diviem CRRS MLV vīrusiem var notikt tikai tad, ja abi vīrusi pastāv vienā fermā. Tā kā modificētas dzīvās vakcīnas vīruss parasti spēj replicēties vakcinētajās cūkās, tam arī piemīt potenciāls rekombinēties ar savvaļas celmiem vai citu vakcīnu celmiem, kuri, iespējams, vienlaikus replicējas tās

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)

pašas cūkas organismā. Taču, ja notiktu šāds rekombinācijas notikums, nevarētu izdarīt nekādas prognozes par iegūtā rekombinētā CRRS vīrusa virulenci un iespējamo ietekmi. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, netika konstatētas nekādas konkrēti ar *Suvaxyn PRRS MLV* saistītas bažas, kas šajā ziņā atšķirtos no citām reģistrētām modificētām dzīvām CRRSV vakcīnām.

Lai gan *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīna ir identificēta kā viena no rekombinētā vīrusa sastāvdaļām, balstoties uz pieejamajiem datiem, nav nekādu pierādījumu tam, ka šīs zāles būtu saistītas ar lielāku rekombinācijas iespējamību nekā citas modificētas dzīvas CRRS vakcīnas. Turklāt, kaut gan tiek atzīts, ka var notikt rekombinācija starp CRRS vīrusiem un, iespējams, izraisīt ar CRRS infekciju saistītas klīniskās pazīmes, šādi notikumi tiek uzskatīti par reti sastopamiem.

Tāpēc, lietojot modificētas dzīvas CRRS vīrusa vakcīnas, jāņem vērā labi zināmā vispārējā CRRSV savvaļas celmu un CRRS MLV celmu rekombinācijas iespējamība un šādu rekombinācijas notikumu potenciālā ietekme. Turklāt iespēja CRRS vīrusiem cirkulēt un izplatīties ir jāierobežo ar īpašiem piesardzības pasākumiem (piemēram, vakcināciju, vakcīnu lietošanu saskaņā ar īpašiem noteikumiem, ar biodrošības/biodrošuma pasākumiem). Taču šādi piesardzības pasākumi attiecas ne tikai uz *Suvaxyn PRRS MLV*, bet uz visām modificētām dzīvām CRRS vīrusa vakcīnām, kas reģistrētas ES.

Lai ierobežotu CRRS MLV vīrusu cirkulēšanas iespēju un mazinātu šo risku, kā arī CRRS vīrusu, tostarp CRRS vakcīnas celmu, savstarpējās rekombinācijas biežumu, RAĪ ir ierosinājis riska mazināšanas pasākumus, kas ietver brīdinājuma teikumu iekļaušanu zāļu informācijā, kā arī vispārīgākus norādījumus par pāreju no vienas CRRS MLV vakcīnas uz citu vakcīnu vienā fermā. Šie norādījumi ir balstīti uz principu vienlaikus neizmantojot dažādas CRRS MLV vakcīnas vienā fermā.

CVMP uzskatīja, ka ierosinātie brīdinājuma teikumi kopumā ir saprotami, un piekrita veikt tajos nelielas izmaiņas. Zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts un attiecīgais 12. apakšpunkts zāļu lietošanas instrukcijā jāgroza šādi.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

...

Nesen ievestās mātītes, kuras nav bijušas saskarē ar CRRS vīrusu (piem., nomaļas jauncūkas no CRRS vīrusa negatīviem ganāmpulkiem), jāvakcinē pirms ielaišanas ganāmpulkā ar dzīvniekiem, kuri ir bijuši saskarē ar CRRS vīrusu, un pirms grūsnības iestāšanās.

Ieteicams vakcinēt visas mērķa cūkas ganāmpulkā, sākot no agrākā ieteicamā vecuma.

Lai ierobežotu CRRS vakcīnas celmu rekombinācijas potenciālo risku, neizmantojiet vienlaikus dažādas CRRS MLV vakcīnas vienā un tajā pašā lauksaimniecībā. Neveiciet divu vai vairāku komerciālo CRRS MLV vakcīnu regulāru rotāciju ganāmpulkā ar mērķi uzlabot krustenisko aizsardzību.

Turklāt komiteja atzina, ka šādi brīdinājuma teikumi būtu attiecināmi arī uz pārējām ES reģistrētām CRRS MLV vakcīnām, un šim jautājumam turpmāk jāpievērš plašāka uzmanība.

Detalizētāki norādījumi par ierosināto pāreju no vienas CRRS MLV vakcīnas uz citu vakcīnu vienā fermā arī kopumā ir saprotami. Taču šādu norādījumu īstenošana tiek uzskatīta par saistītu nevis tieši ar zāļu informāciju, bet gan drīzāk ar konkrētiem pārvaldības pasākumiem fermās. Tāpēc tika secināts, ka jāizveido atsevišķs dokuments par CRRS MLV vakcīnu pareizu un atbilstošu lietošanu (tostarp pāreju).

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Suvaxyn PRRS MLV ir modificēta dzīva vīrusa vakcīna, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur cūku reprodūktīvā un respiratorā sindroma (CRRS) vīrusu, celms 96V198. Tā ir pieejama kā liofilizāts un šķīdinātājs suspensijas injekcijām pagatavošanai.

Šī vakcīna ir paredzēta klīniski veselu cūku aktīvai imunizācijai no vienas dienas vecuma CRRS vīrusa skartā vidē, lai samazinātu virēmijas ilgumu un izdalījumus no deguna, ko izraisījusi inficēšanās ar CRRS vīrusa Eiropas celmiem (1. genotipu). Imunitāte iestājas 21 dienu pēc vakcinācijas. Imunitāte saglabājas 26 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ieguvumu novērtējums

Šajā saskaņā ar 45. pantu veiktajā procedūrā netika vērtēta vakcīnas efektivitāte, kas izteikta kā tiešie terapeitiskie vai papildu ieguvumi.

Riska novērtējums

Šajā saskaņā ar 45. pantu veiktajā procedūrā netika vērtēta zāļu kvalitāte un drošums mērķa dzīvnieku sugai, kā arī riski lietotājam, videi un patērētājiem.

Konkrēti iespējamie riski atkarībā no zāļu veida un lietošanas

Var notikt neparedzēta vakcīnas celma izplatīšanās, jo vakcīna satur dzīvu, novājinātu vīrusu, un dzīvie organismi var tikt ievadīti vidē.

Ir iespējama virulences reversija, jo vakcīna satur dzīvu, novājinātu vīrusu, kuram piemīt replikācijas vai integrācijas potenciāls. Taču nav novērotas nekādas pazīmes, ka pēc sērijveida pasāžām atgrieztos vakcīnas vīrusa virulence.

Tā kā šis vakcīnas celms spēj replicēties arī vakcinētajās cūkās, tam piemīt potenciāls rekombinēties ar savvaļas celmiem vai citu vakcīnu celmiem, kuri, iespējams, vienlaikus replicējas tās pašas cūkas organismā. CRRS vīrusu, tostarp CRRS MLV celmu, ģenētiskā rekombinācija ir dabisks process, un to nevar izslēgt. Šī iezīme ir vispāratzīta, jau vairākas desmitgades ir zināma un ir labi aprakstīta zinātniskajās publikācijās. Ņemot vērā šo pamatinformāciju, ar ģenētisko rekombināciju saistītie iespējamie riski ir aplūkoti un izvērtēti *Suvaxyn PRRS MLV* pirmreizējās reģistrācijas procedūrā, kā arī turpmākajās procedūrās.

Attiecībā uz notikumu Dānijā, kura dēļ tika uzsākta šī procedūra saskaņā ar 45. pantu, tiek pieņemts, ka rekombinētais celms cūku fermā, iespējams, ir radies rekombinācijas notikumā, kas ietvēra divus CRRS MLV celmus, kuri saistīti ar vakcīnām *Unistrain PRRS* un *Suvaxyn PRRS MLV*. Lai gan *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīna ir identificēta kā viena no rekombinētā vīrusa sastāvdaļām, balstoties uz pieejamiem datiem, nav nekādu pierādījumu tam, ka šīs zāles būtu saistītas ar lielāku rekombinācijas iespējamību nekā citas modificētas dzīvas CRRS vakcīnas. Turklāt nevar apgalvot, ka novēroto virulenci izraisa vienīgi *Suvaxyn PRRS MLV* piederošo genoma sekvenču klātbūtne rekombinētajā celmā.

Notikumu Dānijā uzskata par saistītu ar to, ka rekombinētais vīruss ar CRRSV neslimojušos ganāmpulkos tika ienests ar inficētu spermu, taču netiek uzskatīts, ka tas būtu saistīts konkrēti ar zālēm *Suvaxyn PRRS MLV*. Tāpēc tiek uzskatīts, ka šis notikums neietekmē *Suvaxyn PRRS MLV* ieguvumu un riska attiecību.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Attiecīgā informācija jau ir iekļauta zāļu aprakstā, lai informētu par iespējamiem šo zāļu radītajiem riskiem mērķa dzīvnieku sugai, lietotājam, videi un patērētājiem un sniegtu ieteikumus par to, kā

novērst vai mazināt šos riskus. Taču šis saskaņā ar 45. pantu veiktās procedūras kontekstā tiek atzīts par nepieciešamu pievienot plašāku informāciju, lai mazinātu rekombinācijas rašanās risku (skatīt iepriekš).

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Kopumā *Suvaxyn PRRS MLV* ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par pozitīvu, ja tiek nodrošināti papildu brīdinājumi zāļu informācijā.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- ģenētiskās rekombinācijas potenciāls tiek uzskatīts par CRRS vīrusiem raksturīgu īpašību, un tas ir plaši aprakstīts zinātniskajās publikācijās;
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nekādi pierādījumi neliecina par to, ka *Suvaxyn PRRS MLV* vakcīna būtu saistīta ar lielāku rekombinācijas iespējamību nekā citas modificētas dzīvas CRRSV vakcīnas;
- nevar apgalvot, ka novēroto virulenci izraisa vienīgi *Suvaxyn PRRS MLV* piederošo genoma sekvenču klātbūtne rekombinētajā celmā;
- tiek ieteikts zāļu informācijā pievienot papildu brīdinājumus, lai mazinātu rekombinācijas rašanās risku;
- CVMP secināja, ka *Suvaxyn PRRS MLV* vispārējā ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva;

CVMP ieteica grozīt *Suvaxyn PRRS MLV* reģistrācijas apliecības noteikumus, kā norādīts A pielikumā.