

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor u l-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Suvaxyn PRRS MLV

1. Introduzzjoni

Suvaxyn PRRS MLV huwa vaċċin ħaj li fih bħala komponent attiv il-virus modifikat u ħaj tas-sindromu riproduttiv u respiratorju tal-ħnieżer (PRRS, porcine reproductive and respiratory syndrome) razza 96V198, bejn 102.2–105.2 CCID50 għal kull doża. Dan huwa indikat għall-immunizzazzjoni attiva ta' ħnieżer klinikament b'saħħithom mill-età ta' jum 1 f'ambjent ikkontaminat bil-virus ta' PRRS, biex titnaqqas il-viremija u t-tixrid nażali kkawżat minn infezzjoni b'razz Ewropej tal-virus ta' PRRS (ġenotip 1).

Suvaxyn PRRS MLV jiġi ppreżentat bħala lijożilizzat u solvent għal sospensjoni għall-injezzjoni għal użu ġol-muskoli. Huwa maħsub li jingħata bħala injezzjoni waħda ta' 2 ml ġol-muskoli għat-tismin ta' ħnieżer mill-età ta' jum 1. B'mod speċifiku, għall-ħnieżer nisa qabel ir-refgħa u l-ħnieżer nisa tal-ghalla, tingħata doża waħda ta' 2 ml ġol-muskoli qabel l-introduzzjoni fil-merħla tal-majjali, madwar 4 ġimgħat qabel it-tniissil. Tingħata doża booster waħda kull 6 xhur.

Wara rapporti dwar l-iżolament tal-virus ta' PRRS li kien maħsub li kien rikombinanti tar-razz użati f'żewġ vaċċini, Unistrain PRRS u Suvaxyn PRRS MLV, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju Suvaxyn PRRS MLV awtorizzat skont il-proċedura ċentralizzata ġie sospiż fid-Danimarka. Il-virus rikombinanti deher li ġie trażmess lil stazzjon tal-faħal u sussegwentement lil merħliet tal-ħnieżer permezz tas-semen. L-istabbiliment ta' infezzjoni tal-virus rikombinanti f'merħliet li ma kellhomx PRRS permezz tas-semen kien relatat ma' sinjali kliniċi komparabbli ma' manifestazzjonijiet wara l-introduzzjoni ta' razz virulenti ta' PRRSV, inkluż il-mard fulminanti. Il-marda ġiet ikkonfermata f'madwar 40 farm.

L-Amministrazzjoni Veterinarja u Alimentari Daniża ssospendiet l-użu tal-prodott fid-Danimarka fil-5 ta' Novembru 2019 fuq il-bażi tal-prinċipju ta' prekawzjoni, biex tkun imħarsa s-saħħa tal-annimali u biex jiġi evitat li fil-futur issejtnu varjanti tal-virus ġodda. Skont l-Artikolu 45(4) tar-Regolament (KE) Nru. 726/2004, fis-6 ta' Novembru 2019, id-Danimarka nnotifikat lill-Kummissjoni Ewropea u lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar is-sospensjoni tal-użu ta' Suvaxyn PRRS MLV.

Għalhekk, fis-7 ta' Novembru 2019, il-Kummissjoni Ewropea bdiet proċedura skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru. 726/2004 u talbet lis-CVMP biex jivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Suvaxyn PRRS MLV. L-opinjoni tas-CVMP kienet mitluba sal-31 ta' Mejju 2020.

2. Diskussjoni dwar id-data disponibbli

Ġiet ipprovduta informazzjoni u kjarifika dwar il-kronoloġija u d-dati meta l-MAH sar konxju għall-ewwel darba tal-involvement potenzjali ta' Suvaxyn PRRS MLV fir-rigward tal-avvenimenti avversi fil-farms affettwati fid-Danimarka. Ġew deskritti l-azzjonijiet ta' farmakoviġilanza li ħa l-MAH skont l-Artikolu 49 tar-Regolament (KE) Nru. 726/2004 u jista' jiġi konkluż li l-MAH issodisfa l-obbligi tiegħu ta' farmakoviġilanza.

F'Lulju 2019, PRRSV-1 ġie identifikat f'kampjuni miġbura bħala parti mis-sorveljanza ta' rutina ta' PRRSV fi stazzjon tal-faħal negattiv għal PRRSV fid-Danimarka. Il-bejgħ tas-semen twaqqaf wara li ġiet ikkonfermata l-preżenza tal-virus ta' PRRS. Ir-razza, imsemmija "razza tal-virus ta' Horsens" allegatament instabet f'madwar 40 merħla li kienu rċivew semen mill-istazzjon tal-faħal. Is-sinjali kliniċi osservati fil-merħliet kienu jinkludu nuqqasijiet riproduttivi, mortalità tal-qżieq sa 60 % u f'xi każijiet mortalità tal-ħnieżer nisa tal-ghalla.

Il-virus miġbur mill-istazzjon tal-faħal, minn merħla fil-qrib u minn dawn l-40 merħla li kellhom tifqigħat wara li rċiew is-semen mill-istazzjon tal-faħal ġie sekwenzjat u analizzat. Is-sekwenzjar tal-ġenoma sħiħ tar-razza tal-virus ta' Horsens twettaq u ġie ppubblikat fil-bażi tad-*data* pubblika GenBank f'Marzu 2020 (numru tal-adeżjoni MN603982)¹. L-analiżi tas-sekwenza ġiet ippubblikata wkoll f'Marzu 2020 minn Kvisgaard *et al.*².

L-analiżi tas-sekwenza ġenetika tar-razza tal-virus ta' Horsens imwettqa minn Kvisgaard *et al.* u analiżi indipendenti mwettqa mill-MAH indikaw li din ir-razza hija rikombinanti li l-ġenoma tagħha hija fil-biċċa l-kbira magħmula minn materjal ġenetiku (RNA) derivat minn żewġ razez tal-vaċċin, Amervac (Unistrain PRRS) u 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), li jissuġġerixxi li r-razza tal-virus ta' Horsens irriżultat minħabba r-rikombinazzjoni ta' dawn ir-razez tal-vaċċini. Madankollu, l-eżistenza ta' medda qasira ta' sekwenza fil-kwadru ta' qari miftuħ 3 (ORF3) li hija differenti miż-żewġ razez parentali ma tippermettix li tiġi eliminata kompletament il-possibbiltà li t-tielet razza ta' PRRSV kienet ukoll involuta fl-avveniment ta' rikombinazzjoni. Għalkemm Kvisgaard *et al.* ikkunsidraw din il-possibbiltà bħala waħda improbabbli, in-numru relattivament kbir ta' mutazzjonijiet osservati f'din is-sekwenza qasira u s-sejba tal-MAH li s-sekwenza hija aktar simili għall-iżolati fuq il-post milli għal xi waħda mir-razez tal-vaċċin, jikkonfermaw il-fehma tal-MAH li x'aktarx ġejja mit-tielet varjant preżenti. B'segwitu għal dan ir-raġunament, ir-razza tal-virus ta' Horsens setgħet irriżultat ukoll bħala riżultat ta' sensiela ta' avvenimenti ta' rikombinazzjoni li permezz tagħhom ir-razza Suvaxyn PRRS MLV setgħet tiġi rikombinata ma' razza bħal ta' Amervac li kienet tkun diġà qed tiċċirkola fil-merħla fejn seħħet ir-rikombinazzjoni.

L-MAH indirizza r-riskju possibbli ta' rikombinazzjoni ta' viruses ta' PRRS b'mod ġenerali fir-rigward kemm tar-razez fuq il-post kif ukoll ta' razez tal-vaċċin modifikat u haj ta' PRRSV, inkluż ir-riverżjoni għal virulenza, abbażi tas-sejbiet reċenti. Ir-rikombinazzjoni ġenetika tal-viruses ta' PRRS ma tistax tiġi eskluża u għalhekk tista' sseħħ taħt kundizzjonijiet fuq il-post. Huwa ġeneralment rikonoxxut li tali rikombinazzjoni tista' sseħħ bejn ir-razez fuq il-post ta' PRRSV inkluż ir-razez ta' PRRS MLV. Dan ilu magħruf għal għexieren ta' snin u huwa deskritt tajjeb fil-letteratura xjentifika.

Barra minn hekk, l-MAH iddiskuta sa liema punt l-użu tal-virus tal-vaċċin Suvaxyn PRRS, li huwa adattat għaċ-ċelloli tal-kliwi tal-ħamster żgħir rikombinanti (BHK-21) li jesprimu varjant tar-riċettur ta' CD163 PRRSV jista' jikkontribwixxi għal grad oġhla ta' varjabbiltà ġenetika li tista' twassal għad-dehra ta' varjanti tal-virus virulenti f'popolazzjonijiet tal-ħnieżer suxxettibbli bħal dawk preżenti fid-Danimarka. Filwaqt li d-diversità ġenetika ta' PRRSV-1 f'reġjun definit bħad-Danimarka ma tistax tkun magħrufa għalkollox, l-MAH qabbel il-virus tal-vaċċin Suvaxyn PRRS mal-iżolati magħrufa Daniżi ta' PRRSV-1 kif ukoll ma-razez tal-vaċċin ta' PRRS MLV approvati oħra. Ir-riżultati tal-analiżi wasslu għas-suppożizzjoni li l-viruses tal-vaċċin huma relatati aktar mill-qrib ma' ċerti razez fuq il-post Daniżi milli xi varjanti preżenti Daniżi huma relatati ma' xulxin. Abbażi ta' dan, jitqies li l-virus tal-vaċċin Suvaxyn PRRS MLV ma jintroduċix livell ta' diversità ġenetika f'popolazzjonijiet tal-ħnieżer lil hinn mil-livell ta' diversità li diġà jeżisti fil-post.

Fil-każ preżenti u abbażi tal-informazzjoni disponibbli, ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni definittiva dwar il-livell tal-virulenza tar-razza tal-virus rikombinanti ta' Horsens, lanqas mid-*data* ta' farmakovigilanza/l-epidemjoloġija tal-avvenimenti, u lanqas mis-sekwenza ġenomika tiegħu u lanqas minn studju sperimentali dwar il-parametri riproduttivi mwettaq mill-MAH. Madankollu, id-*data* pprovduta mill-Kunsill Daniż għall-Ikel u l-Agrikoltura dwar it-telf tal-produzzjoni f'merħliet infettati

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)

tindika li sinjali kliniċi bħal nuqqasijiet riproduttivi, mortalità għolja tal-qżieqez u f'xi każijiet mortalità tal-ħnieżer nisa tal-għalla jiġu kkawżati mir-razza tal-virus ta' Horsens.

Madankollu, avvenimenti ta' rikombinazzjoni ta' virus ta' PRRS MLV ma' virus virulenti ta' PRRS fuq il-post jew bejn żewġ viruses ta' PRRS MLV jistgħu jsejtnu biss fil-preżenza ta' żewġ viruses fl-istess farm. Billi virus ta' vaċċin modifikat u ħaj huwa ġenetikament kapaċi jirreplika fi ħnieżer imlaqqma, dan għandu wkoll il-potenzjal li jerġa' jikkombina ma' razez fuq il-post jew ma' razez tal-vaċċin oħra li jistgħu jkunu qed jirreplikaw fl-istess ħin fl-istess ħanżir. Madankollu, jekk isejtnu tali avveniment ta' rikombinazzjoni, ma jkun jista' jsir l-ebda tbassir dwar il-virulenza u l-effetti possibbli tal-virus ta' PRRS rikombinanti li jirriżultaw. Abbażi tad-*data* disponibbli, ma hemm l-ebda tħassib speċifiku dwar il-prodott identifikat għal Suvaxyn PRRS MLV li huwa differenti minn vaċċini modifikati u ħajjin oħra ta' PRRSV awtorizzati f'dan ir-rigward.

Filwaqt li Suvaxyn PRRS MLV ġie identifikat bħala wieħed mill-komponenti tal-virus rikombinanti, abbażi tad-*data* disponibbli, ma hemm l-ebda evidenza li tissuggerixxi li probabbiltà miżjuda ta' rikombinazzjoni hija marbuta ma' dan il-prodott meta mqabbel ma' vaċċini modifikati u ħajjin oħra ta' PRRS. Barra minn hekk, filwaqt li huwa rikonoxxut li jista' jkun hemm rikombinazzjoni bejn il-viruses ta' PRRS u possibbilment jirriżultaw f'sinjali kliniċi relatati ma' infezzjoni ta' PRRS, avvenimenti bħal dawn jitqiesu li jsejtnu b'mod mhux frekwenti.

Għalhekk, il-possibbiltà ġenerali magħrufa sew ta' rikombinazzjoni ta' razez fuq il-post ta' PRRSV u razez ta' PRRS MLV u l-implikazzjonijiet potenzjali ta' tali avvenimenti ta' rikombinazzjoni għandhom jiġu kkunsidrati meta jintużaw vaċċini modifikati u ħajjin ta' PRRS. Barra minn hekk, l-oportunità tal-viruses ta' PRRS li jiċċirkolaw u jinxtardu għandha tiġi limitata minn miżuri speċifiċi ta' prekawżjoni (eż. tilqim, użu ta' vaċċini skont regoli speċifiċi, miżuri ta' bijosikurezza/bijosigurtà). Madankollu, dawn il-prekawżjonijiet huma rilevanti mhux biss għal Suvaxyn PRRS MLV iżda wkoll għall-vaċċini modifikati u ħajjin kollha ta' PRRS awtorizzati fl-UE.

Sabiex tiġi limitata l-oportunità għall-viruses ta' PRRS MLV li jiċċirkolaw u sabiex jitnaqqas dan ir-riskju u l-frekwenza ta' rikombinazzjoni bejn il-viruses ta' PRRS inkluż ir-razez tal-vaċċin PRRS, l-MAH ippropona miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji li jikkonsistu minn sentenzi ta' twissija li għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll gwida aktar ġenerali dwar it-tranżizzjoni minn vaċċin ta' PRRS MLV wieħed għal ieħor fl-istess farm. Din il-gwida hija bbażata fuq il-prinċipju li m'għandhomx jintużaw vaċċini ta' PRRS MLV differenti fl-istess farm fl-istess ħin.

Is-CVMP ikkunsidra li s-sentenzi ta' twissija proposti b'mod ġenerali jinftiehem u kien hemm qbil li jsirulhom modifiki żgħar. Is-Sezzjoni 4.5 tal-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor u s-sezzjoni 12 korrespondenti tal-fuljett ta' tagħrif għandhom jiġu modifikati kif ġej:

Prekawżjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

...

Nisa li qatt ma ħadu l-virus tal-PRRS li għadu kif ġie introdott (eż. ħnieżer nisa qabel ir-refqha minn merħliet li qatt ma ħadu l-virus tal-PRRS qabel) għandhom jitlaqqmu qabel jiġu introdotti fil-merħla ta' animali li qatt ma ħadu virus mhux PRRS u qabel tqala.

Huwa rrakkomandat li l-ħnieżer fil-mira kollha f'merħla jitlaqqmu mill-età l-aktar bikrija rakkomandata l-quddiem.

Sabiex jiġi limitat ir-riskju potenzjali ta' rikombinazzjoni bejn razez tal-vaċċin tal-PRRS, tużax vaċċini tal-MLV tal-PRRS differenti fuq l-istess razzett fl-istess ħin. Taqlibx b'rutina żewġ vaċċini tal-MLV tal-PRRS kummerċjali jew iktar f'merħla bl-intenzjoni li ttejjeb il-kross-protezzjoni.

Barra minn hekk, il-Kumitat irrikonoxxa li tali sentenzi ta' twissija jkunu applikabbli wkoll għal vaċċini ta' PRRS MLV oħra awtorizzati fl-UE u kunsiderazzjonijiet ulterjuri dwar din il-kwistjoni għandhom jingħataw f'data futura.

Il-gwida aktar dettaljata proposta għat-tranżizzjoni minn vaċċin PRRS MLV wieħed għal ieħor fl-istess farm ġeneralment tinftehem ukoll. Madankollu, l-implimentazzjoni ta' tali gwida hija meqjusa bħala mhux relatata direttament mal-informazzjoni dwar il-prodott iżda aktar ma' miżuri speċifiċi ta' ġestjoni fil-farms. Għalhekk, ġie konkluż li għandu jiġi żviluppat dokument separat dwar l-użu korrett u xieraq tal-vaċċini ta' PRRS MLV (inkluż it-tranżizzjoni).

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji

Introduzzjoni

Suvaxyn PRRS MLV huwa vaċċin modifikat u ħaj li bħala komponent attiv fih il-virus ta' sindromu riproduttiv u respiratorju tal-ħnieżer (PRRS), razza 96V198. Dan jiġi ppreżentat bħala lijo-filizzat u solvent għal sospensjoni għall-injezzjoni.

Dan il-vaċċin huwa maħsub għall-immunizzazzjoni attiva ta' ħnieżer klinikament f'saħħithom mill-età ta' jum 1 f'ambjent ikkontaminat bil-virus PRRS, biex titnaqqas il-viremija u t-tixrid nażali kkawżat minn infezzjoni b'razz Ewropej tal-virus ta' PRRS (ġenotip 1). Il-bidu tal-immunità huwa 21 jum wara t-tliqima. Id-durata tal-immunità hija 26 ġimgħa wara t-tliqima.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

L-effikaċja tal-vaċċin ma ġietx rieżaminata f'termini ta' benefiċċji terapewtiċi jew addizzjonali diretti f'din il-proċedura tal-Artikolu 45.

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità u s-sikurezza tal-annimal fil-mira tal-prodott, kif ukoll ir-riskji għall-utent, l-ambjent u l-konsumatur ma ġewx rieżaminati f'din il-proċedura tal-Artikolu 45.

Riskji potenzjali speċifiċi, skont it-tip ta' prodott u l-applikazzjoni:

Tista' sseħħ il-firxa mhux intenzjonata tar-razza tal-vaċċin peress li l-prodott fih virus attenwat ħaj u jistgħu jiġu introdotti organiżmi ħajjin fl-ambjent.

Ir-riverżjoni għal virulenza hija possibbli peress li l-prodott fih virus attenwat ħaj, li għandu potenzjal replikattiv jew integrattiv. Madankollu, ma ġiet osservata l-ebda indikazzjoni li wara propagazzjoni b'serje, il-virus tal-vaċċin reġa' lura għal virulenza.

Peress li din ir-razza tal-vaċċin hija kapaċi wkoll tirreplika fi ħnieżer imlaqqma, għandha l-potenzjal li terġa' tikkombina ma' razz fuq il-post jew razz tal-vaċċin oħra li jistgħu jkunu qed jirreplikaw fl-istess ħin fl-istess ħanżir. Ir-rikombinazzjoni ġenetika ta' viruses ta' PRRS inkluż razz ta' PRRS MLV hija proċess naturali u ma tistax tiġi eskluża. Din il-karatteristika hija ġeneralment rikonoxxuta u ilha magħrufa għal għexieren ta' snin u hija deskritta sew fil-letteratura xjentifika. Filwaqt li ġie kkunsidrat dan l-isfond, ir-riskji possibbli relatati mal-rikombinazzjoni ġenetika ġew indirizzati u vvalutati fil-proċedura ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq inizjali ta' Suvaxyn PRRS MLV kif ukoll fi proċeduri ta' segwitu.

Fir-rigward tal-avveniment fid-Danimarka li ta bidu għal din il-proċedura tal-Artikolu 45, huwa preżunt li r-razza rikombinanti dehret f'farm tal-ħnieżer probabbilment permezz ta' avveniment ta' rikombinazzjoni li kien jinvolvi żewġ razz ta' PRRS MLV relatati mal-vaċċini Unistain PRRS u Suvaxyn PRRS MLV. Filwaqt li Suvaxyn PRRS MLV ġie identifikat bħala wieħed mill-komponenti tal-virus rikombinanti, abbażi tad-*data* disponibbli, ma hemm l-ebda evidenza li tissuġġerixxi li probabbiltà

miżjuda ta' rikombinazzjoni hija marbuta ma' dan il-prodott meta mqabbel ma' vaċċini modifikati u ħajjin oħra ta' PRRS. Barra minn hekk, ma jistax jiġi ddikjarat li l-unika preżenza ta' sekwenzi ġenomiċi li jappartjenu għal Suvaxyn PRRS MLV fir-razza rikombinanti huma responsabbli mill-virulenza osservata. L-avveniment fid-Danimarka huwa kkunsidrat bħala marbut mal-introduzzjoni tal-virus rikombinanti f'merħliet li ma kellhomx PRRSV permezz ta' trażmissjoni b'semen ikkontaminata, madankollu dan ma jitqiesx li huwa relatat speċifikament mal-prodott Suvaxyn PRRS MLV. Għalhekk, jitqies li dan l-avveniment ma jaffettwax il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għal Suvaxyn PRRS MLV.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Informazzjoni xierqa diġà hija inkluża fl-SPC biex tinforma dwar ir-riskji potenzjali ta' dan il-prodott rilevanti għall-animall fil-mira, l-utent, l-ambjent u l-konsumatur u biex jiġi pprovdut parir dwar kif jiġu evitati jew jitnaqqsu dawn ir-riskji. Madankollu, iż-żieda ta' aktar informazzjoni sabiex jitnaqqas ir-riskju li sseħħ rikombinazzjoni titqies bħala meħtieġa fil-kuntest ta' din il-proċedura tal-Artikolu 45 (ara fuq).

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

B'mod ġenerali, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Suvaxyn PRRS MLV jitqies wieħed pożittiv, soġġett għall-għoti ta' twissijiet addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- il-potenzjal għal rikombinazzjoni ġenetika jitqies bħala proprjetà intrinsika tal-viruses ta' PRRS u huwa deskritt sew fil-letteratura xjentifika;
- abbażi tad-*data* disponibbli ma hemm l-ebda evidenza li tissuggerixxi li probabbiltà miżjuda ta' rikombinazzjoni hija marbuta ma' Suvaxyn PRRS MLV meta mqabbel ma' vaċċini modifikati u ħajjin oħra ta' PRRSV;
- ma jistax jiġi ddikjarat li l-unika preżenza ta' sekwenzi ġenomiċi li jappartjenu għal Suvaxyn PRRS MLV fir-razza rikombinanti huma responsabbli mill-virulenza osservata;
- għet rakkomandata ż-żieda ta' twissijiet ulterjuri mal-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jitnaqqas ir-riskju li sseħħ rikombinazzjoni;
- is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Suvaxyn PRRS MLV jibqa' pożittiv;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Suvaxyn PRRS MLV kif imsemmi fl-Anness A.