

## Autogenous veterinary vaccines according to the EU legislative requirements

Pejsak Z., Trusczyński M., Department of Swine Diseases, national Veterinary Research Institute, Puławy

We aimed at the concise presentation of current EU requirements for autogenous veterinary vaccines. Important legislative demands are shown. The definition and synonyms of autogenous vaccines for animals are given. Also, the benefits and risks of these vaccines in comparison to the commercially available ones, were presented. The member states are well advanced in improving the present situation, the GMP and implication of EU legislative measures to all aspects of the production, import and use of these vaccines in food-producing animals. This work is considered to be essential for making progress in developing prophylactic strategies during emergency situations, concerning new and transboundary infectious diseases of animals.

**Keywords:** autogenous vaccines, production, use, EU legislation, member states.

Autoszczepionki nazywane też szczepionkami autogenicznymi lub szczepionkami swoistymi dla zwierząt danego stada (farm specific vaccines, herd specific vaccines) względnie gospodarstwa (farm specific vaccines) zawierają inaktywowane drobnoustroje lub rzadko drobnoustroje atenuowane, które wywołują zachorowania i padnięcia zwierząt w danym stadzie. Użyte autoszczepionki głównie bakteryjnych,

# Autoszczepionki dla zwierząt z uwzględnieniem wymagań legislacyjnych Unii Europejskiej

Zygmunt Pejsak, Marian Trusczyński

z Zakładu Chorób Świń, Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach

niekiedy wirusowych, u zwierząt gospodarskich, w tym u świń, jest od lat dość powszechne (1). Nasila się ono w ostatnich latach ze względu na ograniczanie w terapii i metafilaktyce stosowania antybiotyków, co zgodne jest z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE).

Dzięki postępowi w dziedzinie wakcynologii i biologii molekularnej udało się wykazać różnice w efektywności indukowania odporności poszczepiennej po wakcynacji preparatami komercyjnymi w porównaniu do autoszczepionek, które w przypadku zakaźnych chorób świń niekiedy charakteryzują się większą skutecznością. Do drobnoustrojów takich w przypadku świń zaliczyć należy między innymi bakterie: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, a w przypadku wirusów: wirus zespołu rodzco-oddechowego – PRRSV, wirus grypy świń – SIV, i parwowirus świń – PPV.

Autoszczepionki nie podlegają, tak jak szczepionki komercyjne dla zwierząt, dyrektywie Unii Europejskiej (UE)

20001/81 EU (1). Poszczególne kraje członkowskie opracowują w to miejsce własne akty legislacyjne odnoszące się do takich preparatów. Skutkiem tego jest różnorodność prawna między krajami członkowskimi UE w odniesieniu do autoszczepionek przeciwko tym samym chorobom. W związku do tego stwierdzenia, formułowany jest w UE zamiar ujednoczenia norm legislacyjnych odnośnie do standaryzacji produkcji i oceny autoszczepionek.

Autoszczepionki wytwarzane są na indywidualne zamówienia, a nie w cyklu ciągłym, często wieloletnim, jak szczepionki komercyjne. Przeciwnie niż szczepionki komercyjne, nie znajdują się one w tzw. sprzedaży rynkowej. Z reguły nie są również tak wszechstronnie badane na nieszkodliwość i skuteczność jak szczepionki komercyjne (1).

Artykuł 3 dyrektywy 2001/82/EC (2) definiuje autoszczepionki jako „inaktywowane lub nie inaktywowane, immunologiczne weterynaryjno-medyczne produkty, które wytwarzane są z patogenów względnie ich immunogenów, izolowanych od jednego

zwierzęcia lub od zwierząt z jednego stada i wykorzystywane do traktowania nimi zwierzęcia lub zwierząt z tego samego stada w tej samej fermie”. Innymi słowy: tego rodzaju szczepionki są wytwarzane z hodowli patogenów drobnoustrojowych, które są izolowane od chorych zwierząt z jednej fermy i są użyte ze względu na nagłą potrzebę (emergency) uodpornienia stada określonego gatunku zwierząt w danym gospodarstwie. Z wyjątkiem nielicznych autoszczepionek z zabitymi wirusami, autoszczepionki zawierają inaktywowane bakterie lub ich toksyny. Autoszczepionki znajdują zastosowanie u drobiu, świń, bydła i ryb. Przeważnie podawane są bez adiuwantów jako preparaty inaktywowane termicznie lub poprzez działanie formaliny.

Autoszczepionki uważane są przez licznych autorów jako użyteczne preparaty w ochronie zdrowia zwierząt również z ekonomicznego punktu widzenia (1). Ich znaczenie w ograniczaniu strat wywołanych przez określoną chorobę zakaźną nie jest jednak tak wysokie jak szczepionek komercyjnych (1).

W niektórych pracach (1), w których charakteryzowano efekty poszczepienne autoszczepionek, wykazywano pojawianie się przeciwciał swoistych dla zawartych w nich antygenów. Dane te dotyczyły między innymi szczepień przeciw zakażeniom *Escherichia coli* i *Salmonella* spp. u cieląt oraz prosiąt. Szczepienie ciężarnych krów i prośnych loch autoszczepionkami chroniło oseski przed wariantami szczepów wywołującymi biegunki (2).

Zgodnie z dyrektywą 2001/82/EC szczepionki komercyjne przed wprowadzeniem na rynek muszą uzyskać zgodę na sprzedaż (marketing approval); 3); tego warunku, w większości krajów UE, nie muszą spełniać autoszczepionki. Wśród państw członków UE nie istnieją i nie obowiązują prawne regulacje w odniesieniu do autoszczepionek. Zgodnie z danymi zawartymi w artykułach 3 i 4 dyrektywy 2001/82/EC, kraje członkowskie UE mogą produkować autoszczepionki, gdyż nie istnieją w tym względzie żadne prawne zakazy.

### Zasady zbierania danych odnośnie do regulacji prawnych dotyczących autoszczepionek

Dane o mającej miejsce produkcji, stopniu wykorzystania i legislacji w odniesieniu do autoszczepionek w krajach UE były gromadzone przy użyciu odpowiednio opracowanych kwestionariuszy, przekazywanych wszystkim państwom członkowskim Unii. Kontaktowano się również w tej sprawie z odnośnymi agendami w: Szwajcarii, Lichtensteinie i Islandii. Kolejne informacje dotyczące omawianego

przedmiotu, uzyskano z czasopism specjalistycznych i innego piśmiennictwa naukowego, a przede wszystkim od specjalistów zajmujących się autoszczepionkami jako problemem o aspekcie naukowym i praktycznym (1).

### Zasady stosowania autoszczepionek w poszczególnych krajach UE

W szeregu krajów określenie „autoszczepionka” odnosi się do produktów autogenicznych, niezależnie od ich wykorzystania, bądź u jednego zwierzęcia albo u zwierząt określonego stada. Definicja ta jest w zgodzie ze znaczeniem określenia „autogeniczne produkty”, które zostało wymienione w dyrektywie 2001/82/EC (2).

W Austrii, Czechach, we Francji, w Niemczech, we Włoszech, w Holandii, Portugalii, na Słowacji, w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii prawo pozwala na produkcję i używanie inaktywowanych autoszczepionek u wszystkich gatunków zwierząt. W Finlandii i Szwecji produkcja autoszczepionek inaktywowanych musi być zgodna z zasadami Dobrej Praktyki Produkcyjnej (Good Manufacturing Practice – GMP), która obowiązuje w odniesieniu do konwencjonalnych produktów medycznych. W Belgii przygotowywane obecnie regulacje prawne dotyczące produkcji autoszczepionek będą stanowiły, że autoszczepionki będą mogły być wytwarzane wyłącznie w laboratoriach spełniających wymagania standardów GMP. Dozwolony będzie import inaktywowanych autoszczepionek, a produkcja żywych autoszczepionek będzie zakazana. Na Litwie dozwolony jest import autoszczepionek inaktywowanych, ale zakazana jest ich produkcja. W Polsce produkcja i import oraz użycie inaktywowanych i nieinaktywowanych autoszczepionek są dozwolone, ale ich użycie jest regulowane prawem polskim (1,4).

Autoszczepionki stosowane są nie tylko w dużych fermach drobiu, świń, ryb i bydła, ale również w mniejszych liczbowo stadach, np. kaczek lub bażantów oraz u psów i kotów. U zwierząt gospodarskich chodzi zwłaszcza o zapobieganie zakażeniom wywołanym przez *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* i patogenne dla zwierząt serowary *Salmonella* spp.

Wymienione drobnoustroje izolowane od padłych zwierząt danego stada dostarczane są do autoryzowanego w aspekcie produkcji biopreparatów laboratorium, gdzie wytwarzana jest autoszczepionka.

Żadne z państw europejskich wziętych pod uwagę w opracowaniu Attii i wsp. (1), z którego w niniejszej publikacji przedstawione są dane, nie stosuje autoszczepionek żywych, mimo że artykuł 4 dyrektywy

2001/82/EC (2) daje podstawę prawną do wykorzystywania tego typu biopreparatów. Decyzja w tym zakresie znajduje się w gestii lekarzy weterynarii danego kraju członkowskiego UE.

### Licencja na produkcję autoszczepionek i import autoszczepionek

Na produkcję autoszczepionek konieczne jest posiadanie licencji w Austrii, Czechach, Finlandii, we Francji, w Niemczech, we Włoszech, na Litwie, w Portugalii, Szwecji, Szwajcarii, na Słowacji i w Wielkiej Brytanii. Licencja na produkcję autoszczepionek nie jest wymagana między innymi w Belgii i Polsce (1).

W państwach, w których obowiązują regulacje prawne w odniesieniu do autoszczepionek, ich produkcja i kontrola jakości musi być zgodna z Europejską Farmakopeą i wymogami, które dotyczą szczepionek komercyjnych. W krajach tych, aby uzyskać licencję na produkcję (manufacturing licence) autoszczepionki, konieczne jest udostępnienie stosownym władzom danych podmiotu wnioskującego dane osobowe wnioskodawcy i miejsce produkcji. Generalnie wymagania proceduralne dotyczące autoszczepionek są mniej restrykcyjne niż w przypadku szczepionek komercyjnych (1).

W Wielkiej Brytanii i we Francji dla uzyskania licencji na produkcję autoszczepionki wymagane jest przedstawienie wykazu antygenów i adiuwantów przeznaczonych do jej wytwarzania. Konieczne jest również wskazanie gatunku zwierzęcia, u którego szczepionka będzie stosowana.

Aktualnie autoszczepionki produkowane są w następujących krajach: Austria, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Szwajcaria, Słowacja i Wielka Brytania.

W Finlandii i Szwecji autoszczepionki nie są aktualnie wytwarzane, ponieważ wymogi GMP, które dotyczą producenta szczepionek komercyjnych, dotyczą także producentów autoszczepionek.

W Polsce autoszczepionki wytwarzane są przez wiele podmiotów, ale ich produkcja nie jest oficjalnie nadzorowana i rejestrowana. Niektóre kraje mimo produkcji u siebie dodatkowo pozyskują autoszczepionki z innych krajów.

Zgodnie z dyrektywą 2001/82/EC (2) autoszczepionki nie wymagają szczególnej autoryzacji, by były przedmiotem handlu. Autoryzacja znajduje się w gestii określonych z urzędu ekspertów.

### Kontrola autoszczepionek

Reasumując, we wszystkich krajach europejskich, gdzie istnieją regulacje prawne dotyczące autoszczepionek instytucje państwowe są uprawnione i zobowiązane do

kontrolowania produkcji, importu i użycia tego rodzaju szczepionek (1).

Wyjątkiem w tym zakresie są Belgia i Polska (1), ponieważ kraje te nie wymagają deklaracji użycia lub licencji dla produkcji bądź importu autoszczepionek.

### Deklaracja użycia

Obowiązek poinformowania (złożenia deklaracji) o zamiarze użycia autoszczepionki istnieje w Austrii, Czechach, Finlandii oraz Szwajcarii i dotyczy on producenta, lekarza weterynarii lub właściciela zwierząt.

### Podsumowanie

Istnieją znaczące różnice między krajami UE w aspekcie zarówno legislacji odnośnie do produkcji i użycia autoszczepionek, jak i wykorzystania tych biopreparatów w praktyce. Zasięg i różnice w prawie regulującym zagadnienie autoszczepionek w różnych krajach europejskich wydają się

korelować z częstością i tradycjami w zakresie użycia w praktyce tych szczepionek.

Regulacje prawne dotyczące produkcji autoszczepionek zmierzają do tego, by wytwarzane były one w warunkach GMP. W niektórych państwach zasada ta znalazła już prawne zastosowanie. Implementacja zharmonizowanego podejścia związanego z produkcją, importem i użyciem autoszczepionek u zwierząt rzeźnych (food producing animals) jest fundamentalnym wymogiem ochrony zdrowia zwierząt i ludzi. Wiąże się to z faktem możliwego pośredniczenia autoszczepionek w przenoszeniu drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym zoonotycznych na obszarze kraju i między poszczególnymi krajami. Zaleca się unikanie równoczesnego w czasie podawania szczepionek komercyjnych i autoszczepionek.

Ustanowienie w UE jednoznacznej terminologii i takich samych zasad produkcji, dystrybucji i stosowania autoszczepionek wydaje się istotnym warunkiem wstępnym

do konstrukcji trafnego systemu prawnego związanego z wytwarzaniem tego rodzaju biopreparatów.

Polska jest krajem, w którym zasady produkcji autoszczepionek, obrót nimi oraz ich wykorzystywanie są w zasadzie poza kontrolą.

### Piśmiennictwo

1. Attia Y., Schmerold I., Hönel A.: The legal foundation of the preproduction and use of herd-specific vaccines in Europe. *Vaccine*, 2013, **31**, 1651–1655.
2. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
3. Baljer G., Hehnen H. R., Wieler L. H., Weiss R.: Zur Prophylaxe und Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten mit bostands – und tierspezifischen Impfstoffen. *Tierärzte. Umschau*, 1993, **48**, 696–700.
4. Klein F., Federal Agency for Medicines and Health Products. Pharmacovigilance – Veterinary unit, Brussels, Personal communication; 04.01.2010.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl