

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo**

# **Riassunto generale della valutazione scientifica di Suvaxyn PRRS MLV**

## **1. Introduzione**

Suvaxyn PRRS MLV è un vaccino vivo contenente come componente attiva il virus vivo modificato della sindrome respiratoria e riproduttiva del suino (PRRS), ceppo 96V198, 102,2-105,2 DIC50/dose. È indicato per l'immunizzazione attiva di suini clinicamente sani a partire dal giorno 1 di età in ambienti contaminati da virus PRRS, al fine di ridurre la viremia e la trasmissione nasale del virus associate all'infezione da ceppi europei di virus PRRS (genotipo 1).

Suvaxyn PRRS MLV è disponibile come liofilizzato e solvente per sospensione iniettabile per via intramuscolare. È destinato alla somministrazione mediante singola iniezione intramuscolare da 2 ml in suini da ingrasso a partire dal giorno 1 di età. Nello specifico, in scrofette e scrofe da riproduzione viene somministrata una singola dose di 2 ml per via intramuscolare prima dell'introduzione nell'allevamento di scrofe, all'incirca 4 settimane prima della riproduzione. Un'unica dose di richiamo viene somministrata ogni 6 mesi.

Sulla base di relazioni sull'isolamento di un virus PRRS ritenuto essere un ricombinante dei ceppi utilizzati in due vaccini, Unistrain PRRS e Suvaxyn PRRS MLV, in Danimarca l'utilizzo del medicinale veterinario autorizzato tramite procedura centralizzata Suvaxyn PRRS MLV è stato sospeso. È plausibile che il virus ricombinante si sia trasmesso a una stazione di verri e successivamente ad allevamenti suini attraverso lo sperma. Lo stabilirsi dell'infezione da virus ricombinante nelle mandrie naïve alla PRRS attraverso lo sperma è risultato associato a segni clinici paragonabili alle manifestazioni conseguenti all'introduzione di ceppi di PRRSV virulenti, incluse patologie fulminanti. La presenza della patologia è stata confermata in circa 40 aziende.

La Danish Veterinary and Food Administration ha sospeso l'utilizzo del prodotto in Danimarca il 5 novembre 2019 in base al principio di precauzione, al fine di tutelare la salute degli animali e prevenire la comparsa di nuove varianti del virus in futuro. In conformità all'articolo 45, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004, il 6 novembre 2019 la Danimarca ha notificato la sospensione dell'utilizzo di Suvaxyn PRRS MLV alla Commissione europea e all'Agenzia europea per i medicinali.

Pertanto, il 7 novembre 2019 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al CVMP di valutare le preoccupazioni di cui sopra e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici di Suvaxyn PRRS MLV. Il parere del CVMP è stato richiesto il 31 maggio 2020.

## **2. Discussione dei dati disponibili**

Sono state fornite informazioni e chiarimenti sulla cronologia e le date in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è venuto a conoscenza del potenziale coinvolgimento di Suvaxyn PRRS MLV in relazione agli eventi avversi osservati nelle aziende danesi interessate. Sono state descritte le azioni di farmacovigilanza intraprese dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in conformità all'articolo 49 del regolamento (CE) n. 726/2004 e si può concludere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha assolto i propri obblighi di farmacovigilanza.

Nel luglio 2019 è stata rilevata la presenza di PRRSV-1 in campioni prelevati durante controlli di routine per il PRRSV in una stazione di verri negativa al PRRSV in Danimarca. Una volta confermata la presenza del virus PRRS, le vendite di materiale seminale sono state interrotte. Il ceppo, denominato "ceppo virale Horsens", è stato presumibilmente rilevato in circa 40 mandrie in cui era stato introdotto

lo sperma della stazione di verri. I segni clinici osservati nelle mandrie comprendevano fallimento gestazionale, mortalità dei suinetti fino al 60 % e in alcuni casi mortalità delle scrofe.

Il virus prelevato dalla stazione di verri, da una mandria limitrofa e dalle 40 mandrie in cui si è verificata l'epidemia dopo aver ricevuto lo sperma dalla stazione di verri, è stato sequenziato e analizzato. Il sequenziamento del genoma completo del virus Horsens è stato eseguito e pubblicato nel database pubblico GenBank nel marzo 2020 (numero di accessione MN603982)<sup>1</sup>. Anche l'analisi della sequenza è stata pubblicata nel marzo 2020, da Kvisgaard *et al.*<sup>2</sup>

L'analisi della sequenza genetica del ceppo virale Horsens eseguita da Kvisgaard *et al.* e un'analisi indipendente condotta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno evidenziato che si tratta di un virus ricombinante con genoma prevalentemente composto da materiale genetico (RNA) proveniente da due ceppi vaccinali, Amervac (Unistain PRRS) e 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), suggerendo che il ceppo virale Horsens possa avere avuto origine dalla ricombinazione di tali ceppi vaccinali. Tuttavia, l'esistenza di un breve tratto di sequenza nel modulo di lettura aperto 3 (ORF3) diverso da entrambi i ceppi parentali non consente di escludere completamente la possibilità che un terzo ceppo di PRRSV sia coinvolto nell'evento di ricombinazione. Sebbene Kvisgaard *et al.* ritengano questa possibilità improbabile, il numero relativamente ampio di mutazioni osservate nella sequenza breve e i risultati ottenuti dal titolare dell'immissione in commercio, secondo i quali la sequenza sarebbe più simile agli isolati di campo rispetto a entrambi i ceppi vaccinali, comproverebbe il parere di quest'ultimo, ovvero l'elevata probabilità che il virus derivi da un terzo ceppo di campo. Secondo questa logica, il ceppo virale Horsens potrebbe anche avere avuto origine a seguito di una serie di eventi di ricombinazione in cui il ceppo Suvaxyn PRRS MLV potrebbe essersi ricombinato con un ceppo simile ad Amervac, che sarebbe già stato circolante nella mandria in cui si è verificata la ricombinazione.

Sulla base dei recenti risultati, il titolare dell'immissione in commercio ha evidenziato il possibile rischio generale di ricombinazione dei virus PRRS, con riferimento a entrambi i ceppi di campo e i ceppi vaccinali di PRRSV vivi modificati, inclusa la tendenza alla virulenza. La ricombinazione genetica dei virus PRRS non può essere esclusa e può pertanto verificarsi in condizioni di campo. È generalmente riconosciuto che tale ricombinazione può verificarsi tra ceppi di PRRSV di campo, inclusi ceppi PRRS MLV. Ciò è noto da decenni ed è ben descritto nella letteratura scientifica.

Inoltre, il titolare dell'immissione in commercio ha indicato in quale misura l'utilizzo del virus vaccinale Suvaxyn PRRS, adattato per cellule renali di criceti neonati (BHK-21) ricombinanti che esprimono una variante del recettore CD163 per il PRRSV, potrebbe contribuire ad aumentare la variabilità genetica con potenziale conseguente insorgenza di varianti virali virulente in popolazioni suine suscettibili, come quelle presenti in Danimarca. Dato che la diversità genetica di PRRSV-1 in una data area, come la Danimarca, non può essere pienamente stabilita, il titolare dell'immissione in commercio ha confrontato il virus vaccinale Suvaxyn PRRS con gli isolati di PRRSV-1 danesi noti e i ceppi vaccinali di altri PRRS MLV approvati. I risultati dell'analisi suggeriscono che la correlazione tra i virus vaccinali e alcuni ceppi di campo danesi sia maggiore rispetto alla correlazione reciproca tra alcuni ceppi di campo danesi. Ciò premesso, si ritiene che il virus vaccinale Suvaxyn PRRS MLV non introduca nella popolazione suina un grado di diversità genetica superiore a quello già esistente in campo.

Nel caso in questione e in base ai dati disponibili, non è possibile trarre conclusioni definitive sul grado di virulenza del ceppo virale ricombinante Horsens, né sulla base dei dati di farmacovigilanza o dell'epidemiologia degli eventi, né in base alla sequenza genomica e a uno studio sperimentale sui

---

<sup>1</sup> Porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate DK-2019-10166-107, complete genome – [link](#) (accessed May 2020)

<sup>2</sup> 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)

parametri riproduttivi condotto dal titolare dell'immissione in commercio. Ciò nonostante, i dati forniti dal Danish Food and Agriculture Council sulle perdite di produzione nelle mandrie infette indicano che segni clinici quali fallimento gestazionale, alta mortalità dei suinetti e, in alcuni casi, mortalità delle scrofe sono causati dal ceppo virale Horsens.

Tuttavia, gli eventi di ricombinazione di un virus PRRS MLV con un virus PRRS di campo virulento o tra due virus PRRS MLV possono verificarsi solo in presenza di entrambi i virus nella stessa azienda. Dato che un virus vaccinale vivo modificato in genere è in grado di replicarsi nei suini vaccinati, ha anche il potenziale di ricombinarsi con ceppi di campo o altri ceppi vaccinali che potrebbero replicarsi in concomitanza nello stesso suino. Nel caso in cui tale evento di ricombinazione si verificasse, non è comunque possibile fare previsioni in merito alla virulenza e ai possibili effetti del virus PRRS ricombinante risultante. A tale proposito, sulla base dei dati disponibili, non vi è alcuna preoccupazione specifica relativa al prodotto Suvaxyn PRRS MLV, differente da quanto indicato per altri vaccini contro il PRRSV vivi modificati autorizzati.

Sebbene Suvaxyn PRRS MLV sia stato identificato come uno dei componenti del virus ricombinante, in base ai dati disponibili, non vi sono evidenze per ipotizzare che una maggiore probabilità di ricombinazione sia correlata a questo prodotto rispetto ad altri vaccini contro la PRRS vivi modificati. Inoltre, la possibilità che si possa verificare una ricombinazione tra virus PRRS con conseguente insorgenza di segni clinici correlati all'infezione da PRRS è un evento che, seppur riconosciuto, è considerato poco frequente.

Pertanto, quando si utilizzano vaccini contro la PRRS vivi modificati, deve essere considerata la possibilità generale ben nota che si verifichi una ricombinazione tra ceppi di PRRSV di campo e ceppi PRRS MLV, con relative potenziali implicazioni. La possibilità che i virus PRRS circolino e si diffondano deve inoltre essere limitata mediante misure di precauzione specifiche (ad es. vaccinazione, utilizzo di vaccini in base a regole specifiche, misure di biosicurezza/bioprotezione). Tuttavia, tali precauzioni non riguardano solo Suvaxyn PRRS MLV ma anche tutti i vaccini contro la PRRS vivi modificati autorizzati nell'UE.

Per limitare la possibilità che i virus PRRS MLV circolino, ridurre questo rischio e il rischio di ricombinazione tra virus PRRS, inclusi i ceppi vaccinali contro la PRRS, il titolare dell'immissione in commercio ha proposto alcune misure di mitigazione del rischio che consistono in frasi di avvertimento da includere nelle informazioni sul prodotto, oltre a indicazioni più generali sulla transizione da un vaccino PRRS MLV a un altro all'interno della stessa azienda. Tali indicazioni si basano sul principio di non utilizzo contemporaneo di vaccini PRRS MLV differenti nella stessa azienda.

Il CVMP ha ritenuto che le frasi di avvertenza proposte siano comprensibili a tutti e ha accettato alcune piccole modifiche. La sezione 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e la corrispondente sezione 12 del foglietto illustrativo devono essere modificate come segue:

*Precauzioni speciali per l'impiego negli animali*

...

*Le femmine ~~Gli animali~~ di recente introduzione esenti dalla PRRS (ad es. le scrofette da rimonta provenienti da allevamenti PRRS-negativi) devono essere vaccinate prima dell'introduzione in un allevamento di animali esenti dalla PRRS e prima della gravidanza.*

*Si raccomanda di vaccinare tutti i suini in un allevamento a partire dall'età più giovane raccomandata in poi.*

*Onde limitare il rischio potenziale di ricombinazione tra ceppi vaccinali contro la PRRS, evitare l'utilizzo contemporaneo di vaccini PRRS MLV differenti nella stessa azienda. Non effettuare in un allevamento*

*una rotazione periodica di due o più vaccini PRRS MLV disponibili in commercio nell'intento di migliorare la protezione incrociata.*

Inoltre, il Comitato ha riconosciuto che tali frasi di avvertenza sarebbero applicabili anche ad altri vaccini PRRS MLV autorizzati nell'UE; a tale proposito in futuro dovranno essere fornite ulteriori indicazioni.

Anche le indicazioni più dettagliate proposte per la transizione da un vaccino PRRS MLV a un altro all'interno della stessa azienda sono comprensibili a tutti. Tuttavia, l'implementazione di tali indicazioni è considerata non direttamente correlata alle informazioni sul prodotto ma a misure di gestione più specifiche all'interno delle aziende. Si è dunque concluso che è necessario sviluppare uno specifico documento sull'uso corretto e appropriato dei vaccini PRRS MLV (inclusa transizione).

### **3. Valutazione del rapporto rischi/benefici**

#### **Introduzione**

Suvaxyn PRRS MLV è un vaccino vivo modificato contenente come componente attiva il virus della sindrome respiratoria e riproduttiva del suino (PRRS), ceppo 96V198. È disponibile come liofilizzato e solvente per sospensione iniettabile.

Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di suini clinicamente sani a partire dal giorno 1 di età in ambienti contaminati da virus PRRS, al fine di ridurre la viremia e la trasmissione nasale associate all'infezione da ceppi europei di virus PRRS (genotipo 1). L'immunità ha inizio 21 giorni dopo la vaccinazione. La durata dell'immunità è di 26 settimane dalla vaccinazione.

#### **Valutazione del beneficio**

L'efficacia del vaccino non è stata esaminata in termini di vantaggi terapeutici diretti o aggiuntivi secondo la procedura di cui all'articolo 45.

#### **Valutazione del rischio**

La qualità e la sicurezza degli animali di destinazione del prodotto, nonché i rischi per l'utilizzatore, l'ambiente e il consumatore non sono stati esaminati secondo la procedura di cui all'articolo 45.

#### Rischi potenziali specifici in base a tipo di prodotto e applicazione:

La diffusione accidentale di ceppo vaccinale può verificarsi, in quanto il prodotto contiene virus vivi attenuati e organismi vivi possono essere introdotti nell'ambiente.

Può verificarsi tendenza alla virulenza, in quanto il prodotto contiene virus vivi attenuati con potenziale replicativo o integrativo. Tuttavia, non vi sono evidenze che il virus vaccinale abbia ripreso virulenza a seguito di passaggi consecutivi.

Dato che questo virus vaccinale è anche in grado di replicarsi nei suini vaccinati, ha il potenziale di ricombinarsi con ceppi di campo o altri ceppi vaccinali che potrebbero replicarsi in concomitanza nello stesso suino. La ricombinazione genetica di virus PRRS, inclusi ceppi PRRS MLV, è un processo naturale e non può essere escluso. Questo aspetto è ampiamente riconosciuto, noto da decenni e ben descritto nella letteratura scientifica. Alla luce di tale contesto, i rischi potenziali correlati alla ricombinazione genetica sono stati affrontati e valutati durante la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio di Suvaxyn PRRS MLV e nelle procedure di follow-up.

Nel caso verificatosi in Danimarca, per il quale è stata attivata la procedura di cui all'articolo 45, si presume che il ceppo ricombinante abbia avuto origine in un allevamento di suini a seguito di un evento di ricombinazione che ha coinvolto due ceppi PRRS MLV correlati ai vaccini Unistrain PRRS e

Suvaxyn PRRS MLV. Sebbene Suvaxyn PRRS MLV sia stato identificato come uno dei componenti del virus ricombinante, in base ai dati disponibili, non vi sono evidenze per ipotizzare che una maggiore probabilità di ricombinazione sia correlata a questo prodotto rispetto ad altri vaccini contro la PRRS vivi modificati. Inoltre, non si può affermare che la sola presenza di sequenze genomiche appartenenti a Suvaxyn PRRS MLV nel ceppo ricombinante sia responsabile della virulenza osservata. Il caso della Danimarca è considerato associato all'introduzione del virus ricombinante in mandrie naïve alla PRRS tramite la trasmissione di sperma contaminato; tuttavia, non si ritiene che tale evento sia correlato in modo specifico al prodotto Suvaxyn PRRS MLV. Pertanto, si ritiene che questo evento non influisca sulla valutazione del rapporto rischi/benefici di Suvaxyn PRRS MLV.

### **Misure di gestione o mitigazione del rischio**

Informazioni appropriate sono già incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, per informare sui potenziali rischi del prodotto per l'animale di destinazione, l'utilizzatore, l'ambiente e il consumatore e per fornire consigli su come prevenire o ridurre tali rischi. Tuttavia, si ritiene necessaria l'aggiunta di ulteriori informazioni al fine di ridurre il rischio di ricombinazione secondo la procedura di cui all'articolo 45 (vedere sopra).

### **Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici**

Complessivamente, il rapporto rischi/benefici di Suvaxyn PRRS MLV è considerato positivo, previa disposizione di avvertenze aggiuntive nelle informazioni sul prodotto.

## **Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo**

Considerando che:

- il potenziale di ricombinazione genetica è ritenuto una proprietà intrinseca dei virus PRRS ed è ben descritto nella letteratura scientifica;
- sulla base dei dati disponibili non vi sono evidenze per ipotizzare che una maggiore probabilità di ricombinazione sia correlata a Suvaxyn PRRS MLV rispetto ad altri vaccini contro il PRRSV vivo modificato;
- non si può affermare che la sola presenza di sequenze genomiche appartenenti a Suvaxyn PRRS MLV nel ceppo ricombinante sia responsabile della virulenza osservata;
- è stata raccomandata l'aggiunta di ulteriori avvertenze nelle informazioni sul prodotto al fine di ridurre il rischio di ricombinazione;
- il CVMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici complessivo di Suvaxyn PRRS MLV resta positivo;

il CVMP ha raccomandato la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Suvaxyn PRRS MLV di cui all'Allegato A.