

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Suvaxyn VVM SRRP

1. Introducción

Suvaxyn VVM SRRP es una vacuna de cepas vivas que contiene como componente activo el virus vivo modificado del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (SRRP), cepa 96V198, a 102,2-105,2 CCID50 por dosis. Está previsto para la inmunización activa de cerdos clínicamente sanos desde el día 1 de edad en un entorno contaminado por el virus del SRRP, para reducir la viremia y secreción nasal causada por la infección por cepas europeas del virus del SRRP (genotipo 1).

Suvaxyn VVM SRRP se presenta como liofilizado y solvente para suspensión inyectable para uso intramuscular. Está destinado a la administración en forma de una sola inyección intramuscular de 2 ml en cerdos de engorde desde el día 1 de edad. Específicamente, para las lechonas y las cerdas, se administra una sola dosis intramuscular de 2 ml antes de la introducción en la piara de cerdas, aproximadamente 4 semanas antes de la reproducción. Se administra una sola dosis de refuerzo cada 6 meses.

Tras las notificaciones del aislamiento de un virus de SRRP que se consideraba recombinante de las cepas utilizadas en dos vacunas, Unistrain SRRP y Suvaxyn VVM SRRP, se suspendió en Dinamarca el uso del medicamento veterinario autorizado por el procedimiento centralizado Suvaxyn VVM SRRP. Aparentemente el virus recombinante se transmitió a una estación de verracos y, posteriormente, a las piaras a través del semen. El establecimiento de la infección por un virus recombinante en piaras sin SRRP previo a través del semen se relacionó con signos clínicos comparables a las manifestaciones posteriores a la introducción de cepas de VSRRP virulentas, incluida la enfermedad fulminante. La enfermedad se ha confirmado aproximadamente en 40 explotaciones.

La Administración Veterinaria y Alimentaria de Dinamarca suspendió el uso del producto en Dinamarca el 5 de noviembre de 2019, de acuerdo con el principio de cautela, para preservar la salud de los animales y evitar la aparición de nuevas variantes de virus en el futuro. De conformidad con el artículo 45 (apartado 4) del Reglamento (CE) n.º 726/2004, el 6 de noviembre de 2019, Dinamarca notificó a la Comisión Europea y a la Agencia Europea de Medicamentos la suspensión del uso de Suvaxyn VVM SRRP.

Por ello, el 7 de noviembre de 2019, la Comisión Europea inició un procedimiento en virtud del artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CVMP que evaluase los problemas mencionados anteriormente y su repercusión en la relación beneficio-riesgo de Suvaxyn VVM SRRP. Se solicitó el dictamen del CVMP el 31 de mayo de 2020.

2. Análisis de los datos disponibles

Se ha facilitado información y se ha aclarado la cronología y las fechas en las que el TAC tuvo conocimiento por primera vez de la posible relación de Suvaxyn VVM SRRP con los acontecimientos adversos en las explotaciones afectadas en Dinamarca. Se han descrito las medidas de farmacovigilancia tomadas por el TAC, en consonancia con el artículo 49 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y puede concluirse que el TAC ha cumplido sus obligaciones de farmacovigilancia.

En julio de 2019, se detectó VSRRP-1 en muestras obtenidas como parte de la vigilancia rutinaria del VSRRP en una estación de verracos negativa para VSRRP en Dinamarca. Se suspendió la venta de semen después de que se confirmara la presencia del virus del SRRP. La cepa, denominada «cepa vírica de Horsens» se detectó supuestamente en aproximadamente 40 piaras que habían recibido

semen de la estación de verracos. Los signos observados en las piaras incluyeron fracaso reproductivo, mortalidad de los lechones de hasta un 60 % y, en algunos casos, mortalidad de las cerdas.

Se secuenció y analizó el virus obtenido de la estación de verracos, de una piara cercana y de las 40 piaras que experimentaron brotes después de recibir semen de la estación de verracos. Se realizó la secuenciación completa del genoma de la cepa vírica de Horsens y se publicó en la base de datos pública GenBank en marzo de 2020 (número de acceso MN603982)¹. El análisis de la secuencia también fue publicado en marzo de 2020 por Kvisgaard *et al.*².

El análisis de la secuencia genética de la cepa vírica de Horsens realizado por Kvisgaard *et al.* y un análisis independiente realizado por el TAC indicaron que esta cepa es un recombinante cuyo genoma está compuesto principalmente por material genético (ARN) derivado de dos cepas de vacunas, Amervac (Unistain SRRP) y 96V198 (Suvaxyn VVM SRRP), lo que sugiere que la cepa vírica de Horsens surgió debido a la recombinación de estas cepas de vacunas. Sin embargo, la existencia de un fragmento de secuencia corto en el marco abierto de lectura (ORF3), que es diferente de ambas cepas parentales, no permite descartar por completo la posibilidad de que una tercera cepa de VSRRP también interviniera en el evento de recombinación. Aunque Kvisgaard *et al.* consideraron esta posibilidad como improbable, el número relativamente elevado de mutaciones observado en esta secuencia corta y el hallazgo del TAC de que la secuencia es más similar a los aislados de campo que a cualquiera de las cepas de la vacuna, corroboraría la opinión del TAC de que probablemente se derivaría de una tercera cepa silvestre. Siguiendo esta argumentación, la cepa vírica de Horsens también podría haber surgido debido a una serie de eventos de recombinación en los que la cepa de Suvaxyn VVM SRRP podría haberse recombinado con una cepa similar a Amervac, que podría haber estado circulando por la piara en la que se produjo la recombinación.

El TAC abordó el posible riesgo de recombinación de los virus de SRRP, en general, en relación con ambas cepas silvestres y las cepas de vacunas vivas modificadas de VSRRP, incluida la reversión a virulencia, basándose en resultados recientes. No se puede descartar la recombinación genética de los virus SRRP, por lo que puede producirse en condiciones de campo. Está generalmente aceptado que esta recombinación puede producirse entre cepas silvestres de VSRRP, incluidas cepas VVM de SRRP. Esto se sabe desde hace décadas y está bien descrito en la literatura científica.

Asimismo, el TAC comentó hasta qué punto el uso de virus de la vacuna Suvaxyn SRRP, que se adapta a las células renales de cría de hámster recombinantes (BHK-21), células que expresan una variante del receptor CD163 de VSRRP, podría contribuir a un mayor grado de variabilidad genética que podría causar la aparición de variantes de virus virulentas en poblaciones de cerdos susceptibles, como las presentes en Dinamarca. Aunque la diversidad genética del VSRRP-1 en una región definida como Dinamarca no se conoce plenamente, el TAC comparó el virus de la vacuna Suvaxyn SRRP con aislados de VSRRP-1 daneses, así como cepas de vacunas de otros VVM SRRP. Según los resultados de los análisis, los virus de las vacunas están más estrechamente relacionados con algunas cepas silvestres danesas que algunas cepas silvestres danesas entre sí. Partiendo de esta base, se considera que el virus de la vacuna Suvaxyn VVM SRRP no introduce un nivel de diversidad genética en poblaciones de cerdos más allá del nivel de diversidad que ya existe en el campo.

En el caso presente y de acuerdo con la información disponible, no se puede extraer una conclusión definitiva sobre el nivel de virulencia de la cepa vírica de Horsens recombinante, ni de los datos de farmacovigilancia/la epidemiología de los eventos, ni de su secuencia genómica ni de un estudio experimental sobre los parámetros reproductivos realizado por el TAC. Sin embargo, los datos

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)

facilitados por el Consejo Danés de Agricultura y Alimentación sobre las pérdidas de producción en piaras infectadas indican que los signos clínicos, tales como los fracasos reproductivos, una elevada mortalidad de los lechones y, en algunos casos, la mortalidad de las cerdas, se deben a la cepa vírica de Horsens.

Sin embargo, los eventos de recombinación de un VVM SRRP con un virus silvestre de SRRP virulento o entre dos VVM SRRP pueden producirse únicamente en presencia de ambos virus en la misma explotación. El virus vivo modificado de una vacuna suele ser capaz de replicarse en cerdos vacunados, por lo que tiene el potencial de recombinarse con cepas silvestres u otras cepas de vacunas que puedan replicarse de forma concomitante en el mismo cerdo. Sin embargo, si se produjera un evento de recombinación de este tipo, no se podría realizar una predicción sobre la virulencia y los efectos posibles del virus de SRRP recombinante resultante. Según los datos disponibles, no existen reservas específicas sobre el producto identificadas para Suvaxyn VVM SRRP que difieran de otras vacunas vivas modificadas de VSRRP autorizadas en ese sentido.

Si bien Suvaxyn VVM SRRP se ha identificado como uno de los componentes del virus recombinante, según los datos disponibles no hay pruebas que indiquen que este producto esté relacionado con una mayor probabilidad de recombinación, en comparación con otras vacunas SRRP vivas modificadas. Asimismo, si bien se reconoce que puede producirse recombinación entre virus de SRRP que posiblemente daría lugar a signos clínicos relacionados con la infección por SRRP, se considera que estos eventos se producen con poca frecuencia.

Por ello, debe considerarse la posibilidad general bien conocida de recombinación de cepas silvestres de VSRRP y cepas de VVM SRRP y las posibles implicaciones de estos eventos de recombinación al utilizar vacunas vivas modificadas de SRRP. Asimismo, la oportunidad de los virus SRRP de circular y diseminarse debe limitarse mediante medidas de precaución específicas (por ejemplo, vacunas, uso de vacunas bajo normas específicas, medidas de bioseguridad/bioprotección). Sin embargo, estas precauciones son pertinentes, no solo para Suvaxyn VVM SRRP, sino también para todas las vacunas vivas modificadas de SRRP autorizadas en la UE.

Para limitar la oportunidad de los virus VVM SRRP de circular y reducir este riesgo y la frecuencia de recombinación entre los virus de SRRP, incluidas las cepas de vacunas SRRP, el TAC ha propuesto medidas de mitigación del riesgo, consistentes en frases de advertencia incluidas en la información sobre el producto, así como unas directrices más generales sobre la transición de una vacuna VVM SRRP a otra en la misma explotación. Estas directrices se basan en el principio de no utilizar diferentes vacunas VVM SRRP en la misma explotación al mismo tiempo.

El CVMP consideró que las frases de advertencia en general son comprensibles y aceptó modificaciones menores de estas. La sección 4.5 del Resumen de las Características del Producto y la correspondiente sección 12 del Prospecto deberán modificarse del siguiente modo:

Precauciones especiales de uso en animales

...

Las hembras no expuestas previamente al virus SRRP y recién introducidas (por ejemplo, lechonas de sustitución procedentes de piaras negativas al virus SRRP) deberán ser vacunadas antes de introducirlas en la piara de animales ya expuestos al virus SRRP y antes de que se queden preñadas.

Se aconseja vacunar a todos los cerdos diana dentro de una piara a partir de la edad más temprana recomendada.

A fin de limitar el riesgo potencial de recombinación entre las cepas de la vacuna PRRS no se deben usar diferentes cepas de la vacuna VVM SRRP en la misma granja simultáneamente. No rote de forma

rutinaria dos o más vacunas comerciales VVM SRRP en una misma piara con la intención de mejorar la protección cruzada.

Asimismo, el Comité reconoció que estas frases de advertencia también serían aplicables a otras vacunas de VVM SRRP autorizadas en la UE y esta cuestión debería tenerse en mayor consideración en el futuro.

Las directrices más detalladas propuestas para la transición de una vacuna VVM SRRP a otra en la misma explotación generalmente también son comprensibles. Sin embargo, la implementación de estas directrices se considera que no está directamente relacionada con la información sobre el producto, sino con medidas de gestión específicas en las explotaciones. Por ello, se concluyó que debía desarrollarse un documento por separado sobre el uso correcto y adecuado de las vacunas VVM SRRP (incluida la transición).

3. Evaluación de la relación beneficio-riesgo

Introducción

Suvaxyn VVM SRRP es una vacuna viva modificada que contiene el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (SRRP), cepa 96V198, como componente activo. Se presenta en forma de liofilizado y solvente para la suspensión inyectable.

Esta vacuna está prevista para la inmunización activa de cerdos clínicamente sanos desde el día 1 de edad en un entorno contaminado por el virus del SRRP, para reducir la viremia y secreción nasal causada por la infección por cepas europeas del virus del SRRP (genotipo 1). La inmunidad se inicia 21 días después de la vacunación. La duración de la inmunidad es de 26 semanas después de la vacunación.

Evaluación del beneficio

La eficacia de la vacuna no se ha revisado en términos de beneficios adicionales o terapéuticos directos en este procedimiento conforme al artículo 45.

Evaluación de riesgos

La calidad y la seguridad animal diana del producto, así como los riesgos para el usuario, el medio ambiente y el consumidor no se han revisado en este procedimiento, conforme al artículo 45.

Posibles riesgos específicos, según la aplicación y el tipo de producto:

Puede producirse la propagación no intencionada de la cepa de la vacuna, ya que el producto contiene virus atenuados vivos y pueden introducirse organismos vivos en el medio ambiente.

La reversión a virulencia es posible, ya que el producto contiene un virus atenuado vivo, con potencial replicativo o integrador. Sin embargo, no se observó que después de los pases seriados el virus de la vacuna revirtiera a virulencia.

La cepa de esta vacuna también es capaz de replicarse en cerdos vacunados, por lo que tiene el potencial de recombinarse con cepas silvestres u otras cepas de vacunas que puedan replicarse de forma concomitante en el mismo cerdo. La recombinación genética de virus del SRRP, incluidas las cepas VVM SRRP, es un proceso natural y no se puede descartar. Esta característica generalmente se ha reconocido y es conocida desde hace décadas y está bien descrita en la literatura científica. Considerando este contexto, se han abordado y valorado los posibles riesgos relacionados con la recombinación genética en el procedimiento de autorización de comercialización inicial de Suvaxyn VVM SRRP, así como los procedimientos de seguimiento.

En relación con el acontecimiento en Dinamarca que dio lugar a este procedimiento en virtud del artículo 45, se asume que la cepa recombinante surgió en una explotación porcina, probablemente por un evento de recombinación en el que intervinieron dos cepas de VVM SRRP relacionadas con las vacunas Unistrain SRRP y Suvaxyn VVM SRRP. Si bien Suvaxyn VVM SRRP se ha identificado como uno de los componentes del virus recombinante, según los datos disponibles no hay pruebas que indiquen que este producto esté relacionado con una mayor probabilidad de recombinación, en comparación con otras vacunas SRRP vivas modificadas. Asimismo, no se puede afirmar que la mera presencia de secuencias genómicas pertenecientes a Suvaxyn VVM SRRP en la cepa recombinante sea la responsable de la virulencia observada. El acontecimiento en Dinamarca se considera relacionado con la introducción del virus recombinante en pjaras sin VSRRP previo, mediante la transmisión por semen contaminado; no obstante, no se considera relacionado específicamente con el producto Suvaxyn VVM SRRP. Por ello, se considera que este acontecimiento no afecta a la relación beneficio-riesgo para Suvaxyn VVM SRRP.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Ya se ha incluido información apropiada en el RCP propuesto, a fin de alertar de los posibles riesgos de este producto para el animal diana, el usuario, el medio ambiente y el consumidor e indicar cómo pueden prevenirse o reducirse tales riesgos. Sin embargo, la adición de información adicional para disminuir el riesgo de recombinación se considera necesaria en el contexto de este procedimiento en virtud del artículo 45 (ver supra).

Evaluación y conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo

En general, la relación beneficio-riesgo de Suvaxyn VVM SRRP se considera positiva, sujeta a la inclusión de advertencias adicionales en la información sobre el producto.

Motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto y el prospecto

Considerando que:

- el potencial de recombinación genética se considera una propiedad intrínseca de los virus SRRP y está bien descrito en la literatura científica;
- según los datos disponibles no se dispone de pruebas que indiquen que existe una mayor probabilidad de recombinación en relación con Suvaxyn VVM SRRP, en comparación con otras vacunas VPRRS vivas modificadas;
- no se puede afirmar que la mera presencia de secuencias genómicas pertenecientes a Suvaxyn VVM SRRP en la cepa recombinante sea la responsable de la virulencia observada;
- se ha recomendado la adición de advertencias adicionales en la información sobre el producto para reducir el riesgo de recombinación;
- el CVMP concluyó que la relación beneficio-riesgo global de Suvaxyn VVM SRRP sigue siendo positiva;

el CVMP ha recomendado la modificación de la autorización de comercialización para Suvaxyn VVM SRRP, según lo mencionado en el Anexo A.