

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Suvaxyn PRRS MLV

1. Introduction

Suvaxyn PRRS MLV est un vaccin vivant qui contient comme composant actif le virus vivant modifié du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP), souche 96V198, à 102,2-105,2 DICC50 par dose. Il est indiqué pour l'immunisation active des porcs cliniquement en bonne santé à partir d'un jour d'âge dans un environnement contaminé par le virus du SDRP, pour réduire la virémie et l'excrétion nasale dues à l'infection par les souches européennes du virus du SDRP (génotype 1).

Suvaxyn PRRS MLV est présenté sous la forme d'un lyophilisat et d'un solvant pour suspension injectable pour administration intramusculaire. Il est destiné à être administré en une seule injection intramusculaire de 2 ml aux porcs d'engraissement à partir de l'âge d'un jour. Spécifiquement, pour les cochettes reproductrices et les truies, une dose intramusculaire unique de 2 ml est administrée avant l'introduction dans le troupeau de truies, environ 4 semaines avant la mise en reproduction. Une dose de rappel unique est administrée tous les 6 mois.

À la suite de rapports faisant état de l'isolement d'un virus du SDRP qui était présumé recombinant des souches utilisées dans deux vaccins, l'Unistrain PRRS et Suvaxyn PRRS MLV, l'utilisation du médicament vétérinaire autorisé selon la procédure centralisée, Suvaxyn PRRS MLV, a été suspendue au Danemark. Il est apparu que le virus recombinant avait été transmis à une station de verrats et, par la suite, à des troupeaux de porcs par l'intermédiaire du sperme. La survenue de l'infection par le virus recombinant transmis par le sperme dans des troupeaux naïfs du SDRP était liée à des signes cliniques comparables à des manifestations après l'introduction de souches virulentes du vSDRP, y compris des formes fulminantes. La maladie a été confirmée dans près de 40 exploitations.

L'administration vétérinaire et alimentaire danoise a suspendu l'utilisation du produit au Danemark le 5 novembre 2019 sur la base du principe de précaution, afin de protéger la santé animale et d'empêcher l'apparition de nouvelles variantes du virus à l'avenir. Conformément à l'article 45, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004, le 6 novembre 2019, le Danemark a notifié à la Commission européenne et à l'Agence européenne des médicaments la suspension de l'utilisation de Suvaxyn PRRS MLV.

Par conséquent, le 7 novembre 2019, la Commission européenne a entamé une procédure au titre de l'article 45 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) d'évaluer les préoccupations susmentionnées et leur impact sur le rapport bénéfice-risque de Suvaxyn PRRS MLV. Le CVMP a été invité à présenter son avis au plus tard le 31 mai 2020.

2. Discussion des données disponibles

Des informations et des précisions concernant la chronologie et les dates auxquelles le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) a pris connaissance pour la première fois de l'implication potentielle de Suvaxyn PRRS MLV en ce qui concerne les événements indésirables survenus sur les exploitations touchées au Danemark ont été fournies. Les mesures de pharmacovigilance prises par le titulaire de l'AMM conformément à l'article 49 du règlement (CE) n° 726/2004 ont été décrites et il peut être conclu que le titulaire de l'AMM a rempli ses obligations en matière de pharmacovigilance.

En juillet 2019, le vSDRP-1 a été détecté dans des échantillons prélevés dans le cadre de la surveillance de routine du vSDRP dans une station de verrats négatifs au vSDRP au Danemark. Les ventes de sperme ont été arrêtées après la confirmation de la présence du virus SDRP. La souche appelée « souche virale Horsens » aurait été détectée dans environ 40 troupeaux qui avaient reçu du

sperme de la station de verrats. Les signes cliniques observés dans les troupeaux comprenaient des échecs de reproduction, une mortalité des porcelets allant jusqu'à 60 % et, dans certains cas, une mortalité des truies.

Le virus provenant de la station de verrats, d'un troupeau voisin et de ces 40 troupeaux dans lesquels des foyers sont apparus après la réception de sperme de la station de verrats a été séquencé et analysé. Le séquençage du génome complet de la souche virale Horsens a été réalisé et a été publié dans la base de données publique GenBank en mars 2020 (numéro d'accès MN603982)¹. L'analyse de la séquence a également été publiée en mars 2020 par Kvisgaard *et al.*².

L'analyse de la séquence génétique de la souche virale Horsens effectuée par Kvisgaard *et al.* et une analyse indépendante effectuée par le titulaire de l'AMM indiquent que cette souche est un produit recombinant dont le génome est principalement composé de matériel génétique (ARN) dérivé de deux souches vaccinales, Amervac (Unistrain PRRS) et 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), ce qui laisse entendre que la souche virale Horsens est issue de la recombinaison de ces souches vaccinales. Toutefois, l'existence d'une petite partie de séquence dans le cadre ouvert de lecture 3 (ORF3), qui diffère de chacune des souches parentales, ne permet pas d'exclure totalement la possibilité qu'une troisième souche du vSDRP ait également été impliquée dans l'événement de recombinaison. Bien que Kvisgaard *et al.* aient considéré cette possibilité comme peu probable, le nombre relativement élevé de mutations observées dans cette courte séquence et la constatation du titulaire de l'AMM selon laquelle la séquence est plus similaire aux isolats sauvages qu'à l'une ou l'autre des souches vaccinales corroboreraient la thèse du titulaire de l'AMM selon laquelle elle proviendrait très probablement d'une souche sauvage tierce. Selon ce raisonnement, la souche virale Horsens pourrait également être apparue à la suite d'une série d'événements de recombinaison au cours desquels la souche Suvaxyn PRRS MLV aurait pu se recombiner avec une souche du type Amervac qui aurait déjà circulé dans le troupeau dans lequel la recombinaison a eu lieu.

Le titulaire de l'AMM s'est penché sur le risque éventuel d'une recombinaison de virus du SDRP en général tant en ce qui concerne les souches sauvages que les souches vaccinales vivantes modifiées du vSDRP, y compris le retour à la virulence, sur la base des récentes découvertes. Une recombinaison génétique de virus de SDRP ne peut être exclue et peut donc se produire en conditions réelles. Il est généralement admis qu'une telle recombinaison peut se produire entre les souches sauvages du vSDRP, y compris les souches PRRS MLV. Cette situation est connue depuis des décennies et est bien décrite dans la littérature scientifique.

En outre, le titulaire de l'AMM a examiné dans quelle mesure l'utilisation du virus vaccinal Suvaxyn PRRS, qui est adapté aux cellules rénales recombinantes de hamster nouveau-né (BHK-21) qui expriment une variante du récepteur PRRSV CD163, pourrait contribuer à un degré plus élevé de variabilité génétique qui pourrait conduire à l'apparition de variantes de virus virulentes chez des populations de porcs sensibles telles que celles présentes au Danemark. Bien que la diversité génétique des vSDRP-1 dans une région définie telle que le Danemark ne puisse être totalement connue, le titulaire de l'AMM a comparé le virus vaccinal Suvaxyn PRRS avec des isolats danois connus du vSDRP-1 et des souches vaccinales PRRS MLV approuvées. Les résultats de l'analyse ont donné lieu à l'hypothèse que les virus vaccinaux sont plus étroitement liés à certaines souches sauvages danoises que certaines souches sauvages danoises ne le sont entre elles. Sur cette base, il est considéré que le virus vaccinal Suvaxyn PRRS MLV n'introduit pas un niveau de diversité génétique dans les populations de porcs supérieur à celui qui existe déjà sur le terrain.

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)

En l'espèce et sur la base des informations disponibles, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant au niveau de virulence de la souche virale Horsens recombinante, ni à partir des données de pharmacovigilance ou de l'épidémiologie des événements, ni à partir de sa séquence génomique, ni à partir d'une étude expérimentale sur les paramètres de reproduction menée par le titulaire de l'AMM. Néanmoins, les données fournies par le Conseil danois de l'alimentation et de l'agriculture concernant les pertes de production dans les troupeaux infectés indiquent que des signes cliniques tels que les échecs de reproduction, la mortalité élevée des porcelets et, dans certains cas, la mortalité des truies sont dus à la souche virale Horsens.

Toutefois, les événements de recombinaison d'un virus PRRS MLV avec un virus sauvage virulent du SDRP ou entre deux virus PRRS MLV ne peuvent avoir lieu qu'en présence des deux virus dans la même exploitation. Étant donné qu'un virus vaccinal vivant modifié est généralement en mesure de se répliquer chez les porcs vaccinés, il a également la possibilité de se recombiner avec des souches sauvages ou d'autres souches vaccinales qui peuvent se répliquer simultanément chez le même porc. Néanmoins, si un tel événement de recombinaison se produisait, aucune prédiction quant à la virulence et aux effets possibles du virus du SDRP recombinant obtenu n'est possible. À cet égard, sur la base des données disponibles, aucune préoccupation spécifique, qui soit différente de celle liée aux autres vaccins vivants modifiés vSDRP autorisés, n'a été identifiée pour Suvaxyn PRRS MLV.

Bien que Suvaxyn PRRS MLV ait été identifié comme l'un des composants du virus recombinant, sur la base des données disponibles, il n'existe aucune preuve suggérant qu'une probabilité accrue de recombinaison soit liée à ce produit par rapport à d'autres vaccins vivants modifiés contre le SDRP. En outre, s'il est admis qu'une recombinaison entre les virus du SDRP peut avoir lieu et entraîner des signes cliniques liés à une infection par le vSDRP, ces événements sont considérés comme peu fréquents.

Ainsi, la possibilité générale notoire de recombinaison des souches sauvages du vSDRP et des souches PRRS MLV et les implications potentielles de ces événements de recombinaison devraient être prises en compte lors de l'utilisation de vaccins vivants modifiés contre le SDRP. En outre, la possibilité pour les virus du SDRP de circuler et de se disséminer doit être limitée par des mesures de précaution spécifiques (par exemple, la vaccination, l'utilisation de vaccins dans le respect de règles spécifiques, les mesures de biosécurité/biosûreté). Toutefois, ces précautions sont pertinentes non seulement pour Suvaxyn PRRS MLV, mais aussi pour tous les vaccins vivants modifiés contre le SDRP autorisés dans l'UE.

Afin de limiter les possibilités de circulation des virus PRRS MLV et de réduire ce risque et la fréquence de recombinaison entre les virus du SDRP, y compris les souches vaccinales du vSDRP, le titulaire de l'AMM a proposé des mesures d'atténuation des risques consistant en des phrases de mises en garde à inclure dans les informations sur le produit, ainsi que des conseils plus généraux sur la transition d'un vaccin PRRS MLV à un autre au sein d'une même exploitation. Ces conseils sont fondés sur le principe de ne pas utiliser, dans la même exploitation, différents vaccins PRRS MLV.

Le CVMP a estimé que les phrases de mises en garde proposées étaient compréhensibles pour le public général et a approuvé certaines modifications mineures à y apporter. La rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit et la rubrique 12 de la notice correspondante doivent être modifiées comme suit:

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

...

~~Des animaux récemment introduits, naïfs~~ Des femelles récemment introduites, naïves vis-à-vis du virus SDRP (par exemple, des cochettes de remplacement provenant d'élevages indemnes du virus

SDRP) devraient être vaccinés vaccinées avant l'introduction dans l'élevage d'animaux non naïfs vis-à-vis du virus SDRP et avant la gestation.

Il est conseillé de vacciner tous les porcs cibles dans un élevage dès l'âge minimal recommandé.

Afin de limiter le risque de recombinaison entre les souches du vaccin contre le SDRP, il convient de ne pas utiliser différents vaccins PRRS MLV au même moment, au sein de la même exploitation. La rotation régulière au sein d'un élevage entre deux vaccins commerciaux PRRS MLV ou plus, dans le but d'améliorer la protection croisée, doit être évitée.

En outre, le comité a reconnu que ces phrases de mises en garde s'appliqueraient également à d'autres vaccins PRRS MLV autorisés dans l'UE et que des considérations supplémentaires sur cette question devraient être apportées à une date ultérieure.

Les conseils plus détaillés proposés pour la transition d'un vaccin PRRS MLV à un autre au sein d'une même exploitation sont également compréhensibles pour tous. Toutefois, la mise en œuvre de ces conseils n'est pas considérée comme directement liée aux informations sur le produit, mais plutôt à des mesures de gestion spécifiques au sein des exploitations. Il a donc été conclu qu'il convenait de rédiger un document distinct sur l'utilisation correcte et appropriée des vaccins PRRS MLV (y compris la transition).

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Suvaxyn PRRS MLV est un vaccin vivant modifié contenant comme composant actif le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP), souche 96V198. Il est présenté sous la forme d'un lyophilisat et d'un solvant pour suspension injectable.

Ce vaccin est destiné à l'immunisation active des porcins cliniquement en bonne santé à partir d'un jour d'âge dans un environnement contaminé par le virus du SDRP, pour réduire la virémie et l'excrétion nasale dues à l'infection par les souches européennes du virus du SDRP (génotype 1). Le délai d'apparition de l'immunité est de 21 jours après la vaccination. Le début de la protection est de 26 semaines après la vaccination.

Évaluation des bénéfices

L'efficacité du vaccin n'a pas été examinée en termes de bénéfices thérapeutiques directs ou supplémentaires dans le cadre de cette procédure de l'article 45.

Évaluation des risques

La qualité et la sécurité du produit chez l'animal cible, ainsi que les risques pour l'utilisateur, l'environnement et le consommateur n'ont pas été examinés dans le cadre de cette procédure de l'article 45.

Risques potentiels spécifiques, en fonction du type de produit et de l'application:

La propagation involontaire de souches vaccinales peut se produire dans la mesure où le produit contient des virus vivants atténués et où des organismes vivants peuvent être introduits dans l'environnement.

Un retour à la virulence est possible, car le produit contient un virus vivant atténué, qui a un potentiel de réplication ou d'intégration. Cependant, rien n'indique qu'après des passages successifs, le virus vaccinal soit revenu à la virulence.

Étant donné que cette souche vaccinale est également capable de se répliquer chez les porcs vaccinés, elle est susceptible de se recombiner avec des souches sauvages ou d'autres souches vaccinales qui peuvent se répliquer simultanément chez un même porc. La recombinaison génétique des virus du SDRP, y compris les souches PRRS MLV, est un processus naturel qui ne peut être exclu. Cette caractéristique est généralement reconnue et connue depuis des décennies et est bien décrite dans la littérature scientifique. Compte tenu de ce contexte, les risques possibles liés à la recombinaison génétique ont été traités et évalués lors de la procédure initiale d'autorisation de mise sur le marché de Suvaxyn PRRS MLV, ainsi que dans les procédures de suivi.

En ce qui concerne l'événement au Danemark qui a déclenché cette procédure prévue à l'article 45, il est supposé que la souche recombinante est apparue dans une exploitation porcine, probablement en raison d'un événement de recombinaison qui comportait deux souches PRRS MLV liées aux vaccins Unistrain PRRS et Suvaxyn PRRS MLV. Bien que Suvaxyn PRRS MLV ait été identifié comme l'un des composants du virus recombinant, sur la base des données disponibles, il n'existe aucune preuve suggérant qu'une probabilité accrue de recombinaison soit liée à ce produit par rapport à d'autres vaccins vivants modifiés contre le SDRP. En outre, on ne peut pas affirmer que la seule présence de séquences génomiques appartenant à Suvaxyn PRRS MLV dans la souche recombinante est responsable de la virulence observée. L'événement qui s'est produit au Danemark est considéré comme étant lié à l'introduction du virus recombinant dans des troupeaux naïfs du vSDRP par transmission par du sperme contaminé, mais il n'est pas considéré comme spécifiquement lié au produit Suvaxyn PRRS MLV. Par conséquent, il est considéré que cet événement n'a pas d'incidence sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour Suvaxyn PRRS MLV.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Des informations appropriées sont déjà incluses dans le RCP afin d'informer sur les risques potentiels que présente ce produit pour l'animal cible, l'utilisateur, l'environnement et le consommateur et de fournir des conseils sur la manière de prévenir ou de réduire ces risques. Toutefois, l'ajout d'informations supplémentaires afin de réduire le risque de recombinaison est jugé nécessaire dans le cadre de la présente procédure de l'article 45 (voir ci-dessus).

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque de Suvaxyn PRRS MLV est considéré comme positif, sous réserve de l'ajout d'avertissements supplémentaires dans les informations sur le produit.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant ce qui suit:

- le potentiel de recombinaison génétique est considéré comme une propriété intrinsèque des virus du SDRP et est bien décrit dans la littérature scientifique;
- sur la base des données disponibles, rien n'indique qu'une probabilité accrue de recombinaison soit liée à Suvaxyn PRRS MLV par rapport à d'autres vaccins vSDRP vivants modifiés;
- on ne peut pas affirmer que la seule présence de séquences génomiques appartenant à Suvaxyn PRRS MLV dans la souche recombinante est responsable de la virulence observée;
- l'ajout d'informations supplémentaires afin de réduire le risque de recombinaison a été recommandé;
- le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque global de Suvaxyn PRRS MLV demeure positif;

le CVMP a recommandé la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Suvaxyn PRRS MLV telle que visée à l'annexe A.