

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica de Suvaxyn PRRS MLV

1. Introdução

Suvaxyn PRRS MLV é uma vacina viva que contém como componente ativo o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRS) vivo modificado, estirpe 96V198, a 102,2-105,2 DICC50 por dose. Está indicado para a imunização ativa de suínos clinicamente saudáveis desde o 1.º dia de idade em ambientes contaminados com o vírus da PRRS, para reduzir a viremia e a descarga nasal causada pela infeção com estirpes europeias do vírus da PRRS (genótipo 1).

Suvaxyn PRRS MLV está disponível na forma de um liofilizado e solvente para suspensão injetável para administração por via intramuscular. Destina-se a ser administrado como injeção intramuscular única de 2 ml a porcos de engorda a partir do 1.º dia de idade. Especificamente, para marrãs de reprodução e porcas, é administrada uma dose intramuscular única de 2 ml antes da entrada na área das porcas, cerca de 4 semanas antes da reprodução. É administrada uma dose de reforço única a cada 6 meses.

Na sequência de relatos do isolamento de um vírus da PRRS, que foi considerado como recombinante das estirpes utilizadas em duas vacinas, Unistrain PRRS e Suvaxyn PRRS MLV, a utilização do medicamento veterinário Suvaxyn PRRS MLV, aprovado por procedimento centralizado, foi suspensa na Dinamarca. Verificou-se que o vírus recombinante foi transmitido a uma estação de varrascos e, subsequentemente, a explorações de suínos através de sémen. A ocorrência da infeção pelo vírus recombinante em varas sem contacto prévio com vírus da PRRS através do sémen foi associada a sinais clínicos comparáveis às manifestações na sequência da introdução de estirpes do VPRRS virulentas, incluindo de formas fulminantes. A doença foi confirmada em cerca de 40 explorações suinícolas.

A Administração Veterinária e Alimentar dinamarquesa suspendeu a utilização do medicamento na Dinamarca em 5 de novembro de 2019, com base no princípio da precaução, a fim de proteger a saúde animal e impedir a ocorrência de novas variantes de vírus no futuro. Em conformidade com o n.º 4 do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Dinamarca notificou a Comissão Europeia e a Agência Europeia de Medicamentos da suspensão da utilização de Suvaxyn PRRS MLV, em 6 de novembro de 2019.

Por conseguinte, em 7 de novembro de 2019, a Comissão Europeia iniciou um procedimento nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, e pediu ao CVMP para avaliar as preocupações supra e o seu impacto na relação benefício-risco de Suvaxyn PRRS MLV. Solicitou-se que o parecer do CVMP fosse emitido até 31 de maio de 2020.

2. Análise dos dados disponíveis

Foram fornecidas informações e esclarecimentos sobre a cronologia e as datas em que o titular da AIM teve conhecimento, pela primeira vez, da potencial implicação de Suvaxyn PRRS MLV em relação aos acontecimentos adversos nas explorações suinícolas afetadas na Dinamarca. As medidas de farmacovigilância adotadas pelo titular da AIM em conformidade com o artigo 49.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 foram descritas e pode concluir-se que o titular da AIM cumpriu as suas obrigações de farmacovigilância.

Em julho de 2019, o VPRRS-1 foi detetado em amostras recolhidas como parte da vigilância de rotina do VPRRS numa estação de varrascos negativa para o vírus da PRRS na Dinamarca. As vendas de sémen foram interrompidas após a confirmação da presença do vírus da PRRS. A estirpe, denominada «estirpe do vírus Horsens», foi alegadamente detetada em cerca de 40 explorações que tinham recebido sémen proveniente da estação de varrascos. Os sinais clínicos observados nas explorações

incluíram falhas reprodutivas, mortalidade dos leitões até 60 % e, em alguns casos, mortalidade de porcas.

O vírus proveniente da estação de varrascos de uma exploração vizinha e destas 40 explorações que tiveram surtos após terem recebido sêmen proveniente da estação de varrascos, foi sequenciado e analisado. A sequenciação completa do genoma da estirpe do vírus Horsens foi realizada e publicada na base de dados pública GenBank em março de 2020 (número de registo MN603982)¹. A análise da sequência também foi publicada em março de 2020 por Kvisgaard *et al.*².

A análise da sequência genética da estirpe do vírus Horsens realizada por Kvisgaard *et al.* e uma análise independente realizada pelo titular da AIM indicaram que se trata de uma estirpe recombinante cujo genoma é principalmente composto por material genético (ARN) derivado de duas estirpes vacinais, Amervac (Unistain PRRS) e 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), sugerindo que a estirpe do vírus Horsens resultou da recombinação destas estirpes vacinais. No entanto, a existência de um trecho de sequência curta na grelha de leitura aberta 3 (ORF3) que é diferente das duas estirpes parentais não permite excluir completamente a possibilidade de que uma terceira estirpe do VPRRS também esteja envolvida no evento de recombinação. Embora Kvisgaard *et al.* tenham considerado esta possibilidade improvável, o número relativamente elevado de mutações observadas nesta sequência curta e a conclusão do titular da AIM de que a sequência se assemelha mais aos isolados de campo do que a qualquer uma das estirpes vacinais corroborariam, a opinião do titular da AIM de que provavelmente derivaria de uma terceira estirpe de campo. Seguindo esta lógica, a estirpe do vírus Horsens poderia também ter surgido como resultado de uma série de eventos de recombinação, durante os quais a estirpe Suvaxyn PRRS MLV poderia ter-se recombinado com uma estirpe do tipo Amervac que já estaria a circular na exploração onde a recombinação ocorreu.

O titular da AIM analisou o possível risco de recombinação dos vírus da PRRS em geral no que diz respeito às estirpes de campo e às estirpes vacinais do VPRRS vivas modificadas, incluindo a reversão à virulência, com base nas conclusões recentes. A recombinação genética dos vírus da PRRS não pode ser excluída e pode, por conseguinte, ocorrer em condições de campo. É geralmente reconhecido que essa recombinação pode ocorrer entre as estirpes de campo do VPRRS, incluindo as estirpes de PRRS MLV. Este facto é conhecido há décadas e está bem descrito na literatura científica.

Além disso, o titular da AIM discutiu em que medida a utilização do vírus vacinal Suvaxyn PRRS, adaptado às células renais de cria de hamster recombinantes (BHK-21) que expressam uma variante do recetor CD163 do VPRRS, poderia contribuir para um grau mais elevado de variabilidade genética que poderia conduzir ao aparecimento de variantes virulentas do vírus em populações de suínos suscetíveis, como aquelas presentes na Dinamarca. Embora a diversidade genética do VPRRS-1 numa região definida como a Dinamarca não possa ser inteiramente conhecida, o titular da AIM comparou o vírus vacinal de Suvaxyn PRRS com isolados dinamarqueses conhecidos do VPRRS-1, bem como com estirpes vacinais de outros PRRS MLV aprovados. Os resultados da análise levaram ao pressuposto de que a relação entre os vírus vacinais e algumas estirpes de campo dinamarquesas é mais estreita do que a relação de algumas das estirpes de campo dinamarquesas entre si. Com base neste pressuposto, considera-se que o vírus vacinal Suvaxyn PRRS MLV não introduz um nível de diversidade genética em populações de suínos para além do nível de diversidade já existente no campo.

No caso em apreço, e com base nas informações disponíveis, não é possível tirar nenhuma conclusão definitiva sobre o nível de virulência da estirpe do vírus Horsens recombinante, nem a partir dos dados de farmacovigilância/epidemiologia dos eventos, nem da sua sequência genómica e nem de um estudo

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)

experimental sobre os parâmetros reprodutivos realizado pelo titular da AIM. No entanto, os dados fornecidos pelo Conselho para a Alimentação e a Agricultura da Dinamarca sobre as perdas de produção nas explorações infetadas indicam que sinais clínicos como falhas reprodutivas, elevada mortalidade de leitões e, em alguns casos, mortalidade de porcas são causados pela estirpe de vírus Horsens.

Contudo, os eventos de recombinação de um vírus da PRRS MLV com um vírus de campo da PRRS virulento ou entre dois vírus da PRRS MLV só podem ocorrer na presença de ambos os vírus na mesma exploração suinícola. Uma vez que o vírus da vacina viva modificada é geralmente capaz de se replicar em suínos vacinados, tem também o potencial de recombinar com estirpes de campo ou outras estirpes vacinais que possam estar a ser simultaneamente replicadas no mesmo suíno. No entanto, caso tal evento de recombinação ocorra, não é possível prever a virulência nem os possíveis efeitos do vírus da PRRS recombinante resultante. Com base nos dados disponíveis, a este respeito não foi identificada qualquer preocupação específica relativa ao medicamento Suvaxyn PRRS MLV que seja diferente de outras vacinas vivas modificadas do VPRRS autorizadas.

Embora Suvaxyn PRRS MLV tenha sido identificado como um dos componentes do vírus recombinante, com base nos dados disponíveis, não há evidências que sugiram que esteja associada uma maior probabilidade de recombinação a este medicamento em comparação com outras vacinas vivas modificadas da PRRS. Além disso, embora se reconheça que possa ocorrer a recombinação entre vírus da PRRS e possivelmente resultar em sinais clínicos relacionados com a infeção por PRRS, considera-se que esses eventos ocorrem com pouca frequência.

Deste modo, a bem conhecida possibilidade geral de recombinação das estirpes de campo do VPRRS e das estirpes de PRRS MLV e as potenciais implicações de tais eventos de recombinação devem ser tidas em conta aquando da utilização de vacinas da PRRS vivas modificadas. Além disso, a possibilidade de circulação e disseminação dos vírus da PRRS deve ser limitada por medidas preventivas específicas (por exemplo, vacinação, utilização de vacinas ao abrigo de regras específicas, medidas de biossegurança/bioproteção). Contudo, estas precauções são relevantes não só para Suvaxyn PRRS MLV, mas também para todas as vacinas da PRRS vivas modificadas autorizadas na UE.

A fim de limitar a possibilidade de circulação dos vírus da PRRS MLV e de reduzir este risco e a frequência de recombinação entre vírus da PRRS, incluindo as estirpes vacinais da PRRS, o titular da AIM propôs medidas de redução dos riscos que consistem em frases de advertência a incluir na informação do medicamento, bem como uma orientação mais geral sobre a transição de uma vacina da PRRS MLV para outra dentro da mesma exploração suinícola. Estas orientações baseiam-se no princípio de não utilizar simultaneamente as diferentes vacinas da PRRS MLV na mesma exploração suinícola.

O CVMP considerou que as frases de advertência propostas são, de um modo geral, compreensíveis e acordou pequenas alterações nas mesmas. A secção 4.5 do Resumo das Características do Medicamento e a secção 12 do Folheto Informativo devem ser alteradas do seguinte modo:

Precauções especiais para utilização em animais

...

As novas fêmeas ~~animais~~ introduzidas na exploração sem contacto com vírus da PRRS (p. ex. marrãs de substituição provenientes de explorações negativas ao vírus da PRRS) devem ser vacinadas antes da introdução na exploração de animais sem contacto com o vírus da PRRS e antes da gestação.

É aconselhável vacinar todos os animais-alvo numa exploração a partir da idade inicial recomendada.

A fim de evitar o risco potencial de recombinação entre estirpes vacinais PRRS, não utilizar simultaneamente diferentes vacinas contra o vírus da PRRS MLV na mesma exploração. Não usar

rotativamente por rotina duas ou mais vacinas contra o vírus da PRRS ML existentes no mercado na intenção de melhorar a proteção cruzada.

(ver anexos I e III-B). Além disso, o Comité reconheceu que essas frases de advertência seriam igualmente aplicáveis a outras vacinas da PRRS MLV autorizadas na UE e que deveriam ser apresentadas outras considerações sobre esta matéria numa data futura.

As orientações mais pormenorizadas propostas para a transição de uma vacina da PRRS MLV para outra dentro da mesma exploração suinícola também são, de um modo geral, compreensíveis. No entanto, considera-se que a implementação de tais orientações não está diretamente relacionada com a informação do medicamento, mas mais com medidas de gestão específicas das explorações suinícolas. Por conseguinte, concluiu-se que deveria ser elaborado um documento separado sobre a utilização correta e adequada das vacinas da PRRS MLV (incluindo a transição).

3. Avaliação benefício-risco

Introdução

Suvaxyn PRRS MLV é uma vacina viva modificada que contém o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRS), estirpe 96V198, como componente ativa. Está disponível na forma de um liofilizado e solvente para suspensão injetável.

Esta vacina destina-se à imunização ativa de suínos clinicamente saudáveis desde o 1.º dia de idade em ambientes contaminados com o vírus da PRRS, para reduzir a viremia e a descarga nasal causada pela infeção com estirpes europeias do vírus da PRRS (genótipo 1). O início da imunidade ocorre 21 dias após a vacinação. A duração da imunidade é de 26 semanas após a vacinação.

Avaliação dos benefícios

A eficácia da vacina não foi revista em termos de benefícios terapêuticos diretos ou adicionais neste procedimento no âmbito do artigo 45.º.

Avaliação dos riscos

A qualidade e a segurança dos animais-alvo do medicamento, bem como os riscos para o utilizador, o ambiente e o consumidor, não foram revistos neste procedimento nos termos do artigo 45.º.

Riscos potenciais específicos, de acordo com o tipo de medicamento e a aplicação:

Pode ocorrer uma propagação não intencional da estirpe vacinal, uma vez que o medicamento contém vírus vivo atenuado e os organismos vivos podem ser introduzidos no ambiente.

A reversão à virulência é possível, pois o medicamento contém vírus vivo atenuado, com potencial replicativo ou integrador. No entanto, não se observou nenhuma indicação de que, após passagens em série, o vírus vacinal tenha revertido à virulência.

Uma vez que esta estirpe vacinal também é capaz de se replicar em suínos vacinados, tem o potencial de recombinar com estirpes de campo ou outras estirpes vacinais que possam ser simultaneamente replicadas no mesmo suíno. A recombinação genética dos vírus da PRRS, incluindo as estirpes de PRRS MLV, é um processo natural e não pode ser excluído. Esta característica é geralmente reconhecida e conhecida há décadas e está bem descrita na literatura científica. Tendo em conta este contexto, os eventuais riscos relacionados com a recombinação genética foram abordados e avaliados no procedimento inicial de autorização de introdução no mercado de Suvaxyn PRRS MLV, bem como nos procedimentos de seguimento.

No que diz respeito ao evento na Dinamarca que desencadeou este procedimento nos termos do artigo 45.º, supõe-se que a estirpe recombinante tenha surgido numa exploração suinícola provavelmente por um evento de recombinação que envolveu duas estirpes de PRRS MLV relacionadas com as vacinas Unistain PRRS e Suvaxyn PRRS MLV. Embora Suvaxyn PRRS MLV tenha sido identificado como um dos componentes do vírus recombinante, com base nos dados disponíveis, não há evidências que sugiram que uma maior probabilidade de recombinação esteja associada a este medicamento em comparação com outras vacinas da PRRS vivas modificadas. Além disso, não se pode afirmar que apenas a presença de sequências genómicas pertencentes a Suvaxyn PRRS MLV na estirpe recombinante seja responsável pela virulência observada. O evento na Dinamarca é considerado associado à introdução do vírus recombinante em explorações sem contacto prévio com vírus da PRRS por transmissão através de sêmen contaminado; porém, não se considera que tal esteja relacionado especificamente com o medicamento Suvaxyn PRRS MLV. Por conseguinte, considera-se que este evento não afeta a avaliação da relação benefício-risco de Suvaxyn PRRS MLV.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Já estão incluídas no RCM informações adequadas destinadas a informar sobre os potenciais riscos deste medicamento para o animal-alvo, o utilizador, o meio ambiente e o consumidor e destinadas a fornecer conselhos sobre como prevenir ou reduzir esses riscos. No entanto, o aditamento de informações suplementares para diminuir o risco de recombinação é considerado necessário no contexto deste procedimento nos termos do artigo 45.º (ver acima).

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

No geral, a relação benefício-risco de Suvaxyn PRRS MLV é considerada positiva, sob reserva da inclusão de advertências adicionais na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo

Considerando que

- o potencial de recombinação genética é considerado uma propriedade intrínseca dos vírus da PRRS e está bem descrito na literatura científica;
- com base nos dados disponíveis, não existem evidências que sugiram que uma maior probabilidade de recombinação esteja associada a Suvaxyn PRRS MLV, em comparação com outras vacinas do VPRRS vivas modificadas;
- não se pode afirmar que apenas a presença de sequências genómicas pertencentes a Suvaxyn PRRS MLV na estirpe recombinante seja responsável pela virulência observada;
- foi recomendado o aditamento de outras advertências à informação do medicamento, a fim de diminuir o risco de ocorrência de recombinação;
- o CVMP concluiu que a relação benefício-risco global de Suvaxyn PRRS MLV continua a ser positiva;

o CVMP recomendou a alteração da autorização de introdução no mercado de Suvaxyn PRRS MLV, tal como referido no anexo A.