

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Suvaxyn PRRS MLV

1. Introducere

Suvaxyn PRRS MLV este un vaccin viu a cărui substanță activă este virusul viu modificat al sindromului respirator și de reproducție porcin (PRRS), tulpina 96V198, în cantitate de 102,2 - 105,2 CCID₅₀ per doză. Este indicat pentru imunizarea activă a porcilor clinic sănătoși de la vârsta de 1 zi într-un mediu contaminat cu virusul sindromului respirator și de reproducție porcin (PRRS), pentru reducerea viremiei și a secrețiilor nazale cauzate de infecția cu tulpini europene de virus PRRS (genotipul 1).

Suvaxyn PRRS MLV este disponibil sub formă de liofilizat și solvent pentru suspensie injectabilă cu utilizare intramusculară. Se administrează la porci pentru îngrășat sub forma unei singure injecții intramusculare de 2 ml, începând cu vârsta de 1 zi. La scrofițe și scroafe, o singură doză intramusculară de 2 ml se administrează înainte de introducerea în efectivul de scroafe, aproximativ cu 4 săptămâni înainte de reproducere. O singură doză de rapel se administrează o dată la 6 luni.

Conform rapoartelor privind izolarea unui virus PRRS despre care s-a crezut că este un recombinant al tulpinilor utilizate în două vaccinuri, Unistrain PRRS și Suvaxyn PRRS MLV, utilizarea medicamentului de uz veterinar autorizat la nivel central Suvaxyn PRRS MLV a fost suspendată în Danemarca. Se pare că virusul recombinant s-a transmis la un centru de creștere a vierilor și, ulterior, s-a răspândit prin spermă la efective de porcine. Instalarea prin spermă a infecției cu virusul recombinant la efectivele PRRS-naive a fost asociată cu semne clinice comparabile cu manifestările induse de introducerea tulpinilor PRRSV virulente, inclusiv boală fulminantă. Prezența bolii a fost confirmată la aproximativ 40 de ferme.

La 5 noiembrie 2019, Administrația Daneză Veterinară și Alimentară a suspendat utilizarea produsului în Danemarca invocând principiul precauției pentru a proteja sănătatea animalelor și pentru a preveni apariția unor noi variante ale virusului pe viitor. În temeiul articolului 45 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, la 6 noiembrie 2019, Danemarca a adus la cunoștința Comisiei Europene și a Agenției Europene pentru Medicamente decizia de suspendare a utilizării Suvaxyn PRRS MLV.

În consecință, la 7 noiembrie 2019, Comisia Europeană a inițiat o procedură în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat CVMP să evalueze îngrijorările menționate anterior și impactul lor asupra raportului beneficiu-risc pentru Suvaxyn PRRS MLV. Avizul CVMP a fost solicitat până la 31 mai 2020.

2. Discutarea datelor disponibile

S-au furnizat informații și clarificări privind cronologia și datele la care deținătorul autorizației de punere pe piață a luat prima dată cunoștință de posibila implicare a produsului Suvaxyn PRRS MLV în apariția evenimentelor adverse la fermele afectate din Danemarca. Au fost descrise măsurile de farmacovigilență luate de deținătorul autorizației de punere pe piață în concordanță cu articolul 49 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și se poate concluziona că deținătorul autorizației de punere pe piață și-a îndeplinit obligațiile de farmacovigilență.

În iulie 2019, PRRSV-1 a fost detectat în probele prelevate ca parte a unei testări PRRSV de rutină la o fermă de vieri PRRSV-negativi din Danemarca. În momentul în care s-a confirmat prezența virusului PRRS, s-au stopat vânzările de spermă. Se presupune că tulpina, intitulată „Tulpina virală Horsens”, a fost detectată la aproximativ 40 de efective care primiseră spermă de la ferma de vieri. Semnele clinice observate la efective au inclus eșecuri reproductive, mortalitate a purceilor de până la 60 % și, în unele cazuri, mortalitatea scroafelor.

Virusul prelevat de la ferma de vieri, de la un efectiv din vecinătate și de la aceste 40 de efective unde au apărut focare după primirea spermei de la ferma de vieri a fost secvențiat și analizat. S-a realizat secvențierea completă a genomului din tulpina virală Horsens, iar rezultatele au fost publicate în baza de date publică GenBank în martie 2020 (număr de acces MN603982)¹. Analiza secvenței a fost publicată în martie 2020 și de Kvisgaard *et al.*².

Analiza secvenței genetice a tulpinii virale Horsens realizată de Kvisgaard *et al.* și o analiză independentă derulată de deținătorul autorizației de punere pe piață au indicat că această tulpină este un virus recombinant al cărui genom este compus în mare parte din material genetic (ARN) derivat din tulpinile din două vaccinuri, Amervac (Unistain PRRS) și 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), sugerând că tulpina virală Horsens a apărut ca urmare a recombinării acestor tulpini de vaccin. Cu toate acestea, dată fiind prezența unui fragment cu secvență scurtă în cadrul deschis de citire 3 (ORF3) diferit de ambele tulpini de origine, nu se poate exclude complet posibilitatea ca o a treia tulpină de PRRSV să fi fost, de asemenea, implicată în evenimentul de recombinare. Deși Kvisgaard *et al.* au considerat această posibilitate puțin probabilă, numărul relativ mare de mutații observate în această secvență scurtă și concluzia deținătorului autorizației de punere pe piață conform căreia secvența este mai similară cu izolate sălbatice decât cu oricare dintre tulpinile de vaccin coroborează opinia deținătorului autorizației de punere pe piață că, cel mai probabil, derivă dintr-o a treia tulpină sălbatică. Din perspectiva acestui argument, tulpina virală Horsens s-ar fi putut dezvolta, de asemenea, în urma unei serii de evenimente de recombinare, în care tulpina din Suvaxyn PRRS MLV s-ar fi putut recombină cu o tulpină de tipul celei din Amervac, deja prezentă în efectivul porcin în care s-a produs recombinarea.

Ținând cont de cele mai recente constatări, deținătorul autorizației de punere pe piață a abordat riscul posibil de recombinare a virusurilor PRRS în general în relație atât cu tulpini sălbatice, cât și cu tulpini de vaccin PRRSV viu, modificat, incluzând reversia la virulență. Recombinarea genetică a virusurilor PRRS nu poate fi exclusă și, prin urmare, se poate produce în condiții de tip sălbatic. Se acceptă în general că o astfel de recombinare se poate produce între tulpinile sălbatice de PRRSV, inclusiv tulpinile PRRS MLV. Aceasta este o informație cunoscută de câteva decenii și este descrisă în detaliu în literatura științifică.

Mai mult, deținătorul autorizației de punere pe piață a discutat în ce măsură utilizarea virusului din vaccinul Suvaxyn PRRS, adaptat la factor recombinant din celulele renale de pui de hamster (BHK-21) care exprimă o variantă a receptorului CD163 PRRSV, ar putea contribui la un grad mai mare de variabilitate genetică ce ar putea duce la apariția variantelor de virus virulent la populațiile porcine susceptibile precum cele din Danemarca. Deși nu se poate cunoaște în totalitate diversitatea genetică a PRRSV-1 într-o regiune definită precum Danemarca, deținătorul autorizației de punere pe piață a comparat virusul din vaccinul Suvaxyn PRRS cu izolate PRRSV-1 daneze cunoscute, dar și cu tulpini de vaccin din alte vaccinuri cu virus viu modificat PRRS aprobate. Rezultatele analizei au condus la ipoteza că virusurile din vaccin sunt mai apropiate de o parte dintre tulpinile sălbatice daneze decât ar fi anumite tulpini sălbatice daneze între ele. Plecând de la această ipoteză, se consideră că diversitatea genetică adusă de virusul din vaccinul Suvaxyn PRRS MLV la populațiile porcine nu depășește nivelul de diversitate deja existent.

În cazul de față și pe baza informațiilor disponibile, nu se poate trage o concluzie definitivă privind nivelul de virulență al tulpinii virale Horsens recombinante, nici din datele de farmacovigență/epidemiologia evenimentelor, nici din secvența genomică sau dintr-un studiu experimental privind parametrii de reproducție derulat de către deținătorul autorizației de punere pe piață. Cu toate acestea, datele furnizate de Consiliul Danez pentru Alimentație și Agricultură privind

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)

pierderile de producție în efectivele infectate indică faptul că semnele clinice precum eșecuri de reproducție, mortalitate ridicată la purcei și, în unele cazuri, mortalitate la scroafe sunt cauzate de tulpina virală Horsens.

Însă, evenimentele de recombinare dintre un virus PRRS viu modificat și un virus sălbatic PRRS virulent sau între două virusuri PRRS vii modificate se pot produce doar dacă ambele virusuri sunt prezente la aceeași fermă. Deoarece un virus de vaccin viu modificat are, în general, capacitatea de a se replica la porcii vaccinați, acesta are și capacitatea de a se recombină cu tulpini sălbatice sau alte tulpini de vaccin care se pot replica simultan la același porc. Cu toate acestea, în cazul producerii unui asemenea eveniment de recombinare, nu se pot face previziuni privind virulența și posibilele efecte ale virusului PRRS recombinant rezultat. Pe baza datelor disponibile, nu s-a identificat în acest sens o îngrijorare specifică produsului Suvaxyn PRRS MLV diferită de alte vaccinuri PRRSV cu virus viu modificat autorizate.

Deși Suvaxyn PRRS MLV a fost identificat drept una dintre componentele virusului recombinant, datele disponibile nu indică dovezi care să sugereze că o probabilitate crescută de recombinare ar fi asociată cu acest produs comparativ cu alte vaccinuri cu virus PRRS viu modificat. În plus, deși se cunoaște că este posibilă recombinarea dintre virusurile PRRS și că aceasta poate duce la semne clinice asociate cu infecția cu PRRS, apariția acestor evenimente este considerată a fi rară.

Astfel, posibilitatea generală bine-cunoscută de recombinare a tulpinilor sălbatice de PRRSV și a tulpinilor de virus PRRS viu modificat și implicațiile potențiale ale unor astfel de evenimente de recombinare ar trebui luate în considerare la utilizarea vaccinurilor cu virus PRRS viu modificat. În plus, se impun măsuri de precauție specifice (de ex., vaccinare, utilizarea vaccinurilor conform unor reguli specifice, măsuri de biosiguranță/biosecuritate) care să limiteze capacitatea de circulare și diseminare a virusurilor PRRS. Aceste măsuri de precauție sunt relevante însă nu numai pentru Suvaxyn PRRS, dar și pentru toate vaccinurile cu virus PRRS viu modificat autorizate în UE.

Pentru a limita posibilitatea ca virusurile PRRS vii modificate să circule și pentru a reduce acest risc și frecvența recombinării între virusurile PRRS, inclusiv tulpinile de vaccin PRRS, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus măsuri de minimizare a riscului constând în includerea frazelor de avertizare în informațiile referitoare la produs, dar și un ghid mai general privind tranziția de la un vaccin cu virus PRRS viu modificat la un alt vaccin, la aceeași fermă. Prezentul ghid are la bază principiul de a nu utiliza vaccinuri cu virus PRRS viu modificat diferite la aceeași fermă, în același timp.

CVMP a considerat că frazele de avertizare propuse sunt în general inteligibile și a agreeat modificări minore ale acestora. Punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului și punctul 12 corespunzător din prospect trebuie modificate după cum urmează:

Precauții speciale pentru utilizarea la animale

...

~~Animalele~~ ~~Femelele~~ recent introduse într-un efectiv și care nu au mai avut virusul PRRS (de exemplu, scrofițe de înlocuire din efective cu rezultate negative la testarea pentru virusul PRRS) trebuie vaccinate înainte de introducerea în efectivul de animale care au mai avut virusul PRRS și înainte de gestație.

Se recomandă vaccinarea tuturor porcinelor ținută dintr-un efectiv începând de la cea mai fragedă vârstă recomandată.

Pentru a limita riscul potențial de recombinare între tulpinile de vaccin cu virus PRRS, nu utilizați în același timp diferite vaccinuri cu virus PRRS viu modificat la aceeași fermă. Nu utilizați prin rotație două sau mai multe vaccinuri comerciale cu virus PRRS viu modificat cu intenția de a îmbunătăți protecția încrucișată într-un efectiv.

Mai mult, Comitetul a admis că astfel de fraze de avertizare vor fi aplicate și în cazul altor vaccinuri cu virus PRRS viu modificat autorizate în UE și că mai multe detalii pe această temă vor fi oferite la o dată ulterioară.

De asemenea, ghidul mai detaliat propus pentru tranziția de la un vaccin cu virus PRRS viu modificat la un alt vaccin, la aceeași fermă, este în general inteligibil. Implementarea unui astfel de ghid este însă considerată a nu fi asociată direct cu informațiile referitoare la produs ci, mai degrabă, cu măsurile administrative specifice de la nivelul fermelor. Prin urmare, s-a ajuns la concluzia că este necesar să se elaboreze un document separat privind utilizarea corectă și adecvată a vaccinurilor cu virus PRRS viu modificat (inclusiv tranziția).

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Introducere

Suvaxyn PRRS MLV este un vaccin viu, modificat, a cărui substanță activă este virusul sindromului respirator și de reproducție porcine (PRRS), tulpina 96V198. Este disponibil sub formă de liofilizat și solvent pentru suspensie injectabilă.

Acest vaccin este indicat pentru imunizarea activă a porcilor clinic sănătoși de la vârsta de 1 zi într-un mediu contaminat cu virusul sindromului respirator și de reproducție porcine (PRRS), pentru reducerea viremiei și a secrețiilor nazale cauzate de infecția cu tulpini europene de virus PRRS (genotipul 1). Instalarea imunității are loc la 21 de zile după vaccinare. Durata imunității este de 26 de săptămâni după vaccinare.

Evaluarea beneficiului

Eficacitatea vaccinului nu a fost evaluată din punct de vedere al beneficiilor terapeutice directe sau al celor suplimentare în cadrul acestei proceduri menționate la articolul 45.

Evaluarea riscului

În cadrul acestei proceduri menționate la articolul 45 nu s-au evaluat calitatea și siguranța oferită de produs populației de animale țintă și nici riscurile pentru utilizator, mediu și consumator.

Riscuri potențiale specifice, în funcție de tipul de produs și de aplicare:

Există riscul de răspândire accidentală a tulpinii de vaccin deoarece produsul conține virus viu atenuat și este posibil să se introducă organisme vii în mediul înconjurător.

Este posibilă reversia la virulență deoarece produsul conține virus viu atenuat, iar acesta are capacitate replicativă sau integrativă. Nu au existat însă elemente care să indice că virusul vaccinal a făcut reversie la virulență după pasajele seriale.

Deoarece această tulpină de vaccin are, de asemenea, capacitatea de a se replica la porci vaccinați, acesta are și capacitatea de a se recombină cu tulpini sălbatice sau alte tulpini de vaccin care se pot replica simultan la același porc. Recombinarea genetică a virusurilor PRRS, inclusiv tulpini de virus PRRS viu modificat, este un proces natural și nu poate fi exclusă. Această caracteristică este recunoscută de câteva decenii și este descrisă în detaliu în literatura științifică. Având în vedere acest context, riscurile potențiale asociate cu recombinația genetică au fost abordate și evaluate în procedura inițială de obținere a autorizației de punere pe piață pentru Suvaxyn PRRS MLV, dar și în procedurile de urmărire.

În ceea ce privește evenimentul din Danemarca, în urma căruia s-a declanșat procedura menționată la articolul 45, se presupune că tulpina recombinantă a apărut probabil la o fermă de porci în urma unui eveniment de recombinare care a implicat două tulpini de virus PRRS viu modificat asociate cu

vaccinurile Unistrain PRRS și Suvaxyn PRRS MLV. Deși Suvaxyn PRRS MLV a fost identificat drept una dintre componentele virusului recombinant, datele disponibile nu indică dovezi care să sugereze că o probabilitate crescută de recombinare ar fi asociată cu acest produs comparativ cu alte vaccinuri cu virus PRRS viu modificat. Mai mult, nu se poate afirma că simpla prezență a secvențelor genomice din Suvaxyn PRRS MLV în tulpina recombinantă este responsabilă pentru virulența observată. Evenimentul din Danemarca este considerat a fi legat de introducerea virusului recombinant în efective PRRSV-naive, cu transmitere prin spermă contaminată; nu se consideră însă că acest eveniment este neapărat asociat cu produsul Suvaxyn PRRS MLV. Prin urmare, se consideră că acest eveniment nu afectează evaluarea beneficiu-risc pentru Suvaxyn PRRS MLV.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

În RCP au fost incluse deja informații adecvate pentru a informa cu privire la riscurile potențiale ale acestui produs, relevante pentru populația de animale țintă, utilizator, mediu și consumator și pentru a oferi recomandări privind modul de prevenire sau de reducere a acestor riscuri. Cu toate acestea, în contextul procedurii menționate la articolul 45 (vezi mai sus), se consideră necesară adăugarea unor informații suplimentare pentru a reduce riscul de producere a recombinării.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Per total, raportul beneficiu-risc pentru Suvaxyn PRRS MLV este considerat pozitiv, sub rezerva introducerii atenționărilor suplimentare în informațiile referitoare la produs.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și a prospectului

Întrucât

- potențialul de producere a recombinării genetice este considerat o proprietate intrinsecă a virusurilor PRRS și este descris în detaliu în literatura științifică;
- datele disponibile nu indică dovezi care să sugereze că o probabilitate crescută de recombinare ar fi asociată cu Suvaxyn PRRS MLV comparativ cu alte vaccinuri cu virus PRRS viu modificat;
- nu se poate afirma că simpla prezență a secvențelor genomice din Suvaxyn PRRS MLV în tulpina recombinantă este responsabilă pentru virulența observată;
- s-a recomandat adăugarea atenționărilor suplimentare în informațiile referitoare la produs pentru a reduce riscul de producere a recombinării;
- CVMP a concluzionat că raportul general beneficiu-risc pentru Suvaxyn PRRS MLV rămâne pozitiv;

CVMP a recomandat modificarea autorizației de punere pe piață pentru Suvaxyn PRRS MLV, conform Anexei A.