

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Suvaxyn PRRS MLV

1. Einleitung

Suvaxyn PRRS MLV ist ein Lebendimpfstoff, der als Wirkstoff das modifizierte Lebendvirus des porzinen reproduktiven und respiratorischen Syndroms (PRRS), Stamm 96V198, zu 102,2-105,2 CCID₅₀ pro Dosis enthält. Es ist angezeigt zur aktiven Immunisierung klinisch gesunder Schweine ab einem Alter von 1 Tag in einer mit dem PRRS-Virus kontaminierten Umgebung, um die Virämie und die nasale Ausscheidung durch eine Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS-Virus (Genotyp 1) zu senken.

Suvaxyn PRRS MLV ist als Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension zur intramuskulären Anwendung erhältlich. Es soll Mastschweinen ab einem Alter von 1 Tag als intramuskuläre Einzelinjektion von 2 ml verabreicht werden. Zucht-Jungsaunen und -Sauen wird eine intramuskuläre Einzelinjektion von 2 ml vor Einführung in die Sauenherde, etwa 4 Wochen vor dem Zuchteinsatz, verabreicht. Eine Auffrischungsimpfung mit einer Einzeldosis wird alle 6 Monate verabreicht.

Infolge von Berichten über die Isolation eines PRRS-Virus, von dem man glaubte, dass er eine Rekombinante der Stämme sei, die in zwei Impfstoffen (Unistrain PRRS und Suvaxyn PRRS MLV) verwendet werden, wurde die Anwendung des zentral zugelassenen Tierarzneimittels Suvaxyn PRRS MLV in Dänemark ausgesetzt. Das rekombinante Virus hatte sich anscheinend zunächst in einer Eberstation und anschließend mittels Samen auf Schweineherden übertragen. Der Nachweis der Infektion mit dem rekombinanten Virus in PRRS-naiven Herden mittels Samen wurde mit klinischen Zeichen in Zusammenhang gebracht, die mit den Krankheitsbildern nach Einführung virulenter PRRSV-Stämme vergleichbar sind, einschließlich einer fulminanten Erkrankung. Die Erkrankung wurde in etwa 40 Landwirtschaftsbetrieben bestätigt.

Die dänische Veterinär- und Lebensmittelbehörde setzte die Anwendung des Tierarzneimittels in Dänemark am 5. November 2019 auf der Grundlage des Vorsorgeprinzips aus, um die Tiergesundheit zu schützen und dem künftigen Auftreten neuer Virusvarianten vorzubeugen. Gemäß Artikel 45 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 benachrichtigte Dänemark die Europäische Kommission und die Europäische Arzneimittel-Agentur am 6. November 2019 über die Aussetzung der Anwendung von Suvaxyn PRRS MLV.

Daher leitete die Europäische Kommission am 7. November 2019 ein Verfahren gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und beauftragte den CVMP mit der Prüfung der oben genannten Bedenken und ihrer Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Suvaxyn PRRS MLV. Das CVMP-Gutachten wurde am 31. Mai 2020 angefordert.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Es wurden die Informationen und Erläuterungen in Bezug auf die Chronologie und die Daten vorgelegt, durch die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erstmals von der potenziellen Beteiligung von Suvaxyn PRRS MLV im Hinblick auf die Nebenwirkungen auf den betroffenen Landwirtschaftsbetrieben in Dänemark erfuhr. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 49 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ergriffenen Pharmakovigilanz-Maßnahmen wurden beschrieben und es kann geschlossen werden, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen seine Pharmakovigilanz-Verpflichtungen erfüllt hat.

Im Juli 2019 wurde PRRSV-1 in Proben nachgewiesen, die als Teil der PRRSV-Routineüberwachung in einer PRRSV-negativen Eberstation in Dänemark genommen wurden. Der Samenverkauf wurde

gestoppt, nachdem das Vorhandensein des PRRS-Virus bestätigt wurde. Der Stamm, der als „Horsens-Virusstamm“ bezeichnet wird, wurde vermutlich in etwa 40 Herden, die Samen von der Eberstation erhalten hatten, nachgewiesen. Die in den Herden beobachteten klinischen Zeichen umfassten reproduktives Versagen, eine Ferkelmortalität von bis zu 60 % und in einigen Fällen Sauenmortalität.

Das Virus der Eberstation, einer Nachbarherde und dieser 40 Herden, die nach Erhalt des Samens von der Eberstation Ausbrüche erlitten, wurde sequenziert und analysiert. Es wurde eine vollständige Genom-Sequenzierung des Horsens-Virusstamm durchgeführt und in der öffentlichen Datenbank GenBank im März 2020 veröffentlicht (Zugriffsnummer: MN603982)¹. Die Analyse der Sequenz wurde außerdem im März 2020 von Kvisgaard *et al.* veröffentlicht.²

Die Analyse der genetischen Sequenz des Horsens-Virusstamms, die von Kvisgaard *et al.* durchgeführt wurde, sowie eine unabhängige Analyse, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurde, weisen darauf hin, dass dieser Stamm eine Rekombinante ist, deren Genom weitestgehend aus dem genetischen Material (RNS) zweier Impfstämme, Amervac (Unistain PRRS) und 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), zusammengesetzt ist, was vermuten lässt, dass der Horsens-Virusstamm infolge der Rekombination dieser zwei Impfstämme entstanden ist. Allerdings lässt das Vorhandensein einer kurzen Sequenzreihe im offenen Leserahmen 3 (ORF3), der sich von beiden parentalen Stämmen unterscheidet, es nicht zu, die Möglichkeit der Beteiligung eines dritten PRRSV-Stamms am Rekombinationsereignis auszuschließen. Obwohl Kvisgaard *et al.* diese Möglichkeit als unwahrscheinlich erachteten, würden die relativ große Anzahl an Mutationen, die in dieser kurzen Sequenz beobachtet wurden, und der Befund des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die Sequenz Feldisolaten ähnlicher als den beiden Impfstämmen ist, die Meinung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen untermauern, dass er höchstwahrscheinlich von einem dritten Feldstamm abstammt. Gemäß dieser Erklärung könnte der Horsens-Virusstamm auch infolge einer Reihe von Rekombinationsereignissen entstanden sein, bei denen der Stamm von Suvaxyn PRRS MLV mit einem Amervac-ähnlichen Stamm, der bereits in der Herde mit dem Rekombinationsereignis zirkulierte, rekombiniert haben könnte.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reagierte auf das mögliche Risiko einer Rekombination von PRRS-Viren im Allgemeinen in Bezug auf beide Feldstämme und modifizierte PRRSV-Lebendimpfstoffstämme, einschließlich der Virulenzreversion, auf Grundlage der aktuellen Erkenntnisse. Eine Genrekombination der PRRS-Viren kann nicht ausgeschlossen werden und kann daher unter Feldbedingungen auftreten. Es wird generell anerkannt, dass eine solche Rekombination zwischen PRRSV-Feldstämmen, einschließlich der PRRS-MLV-Stämme, auftreten kann. Dies ist seit Jahrzehnten bekannt und in der wissenschaftlichen Literatur gut beschrieben.

Darüber hinaus erörterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in welchem Ausmaß die Anwendung des Suvaxyn-PRRS-Impfvirus, das an rekombinante Babyhamsternierenzellen (BHK-21-Zellen) angepasst ist, die eine Variante des CD163-PRRSV-Rezeptors exprimieren, zu einem höheren Grad an genetischer Variabilität beitragen könnte, was zu einem Auftreten der virulenten Virusvarianten bei suszeptiblen Schweinepopulationen wie jene in Dänemark führen könnte. Obgleich die genetische Vielfalt von PRRSV-1 in einer definierten Region, wie etwa Dänemark, nicht vollständig bekannt sein kann, verglich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Suvaxyn-PRRS-Impfvirus mit bekannten dänischen PRRSV-1-Isolaten sowie Impfstämmen anderer zugelassener PRRS-MLV. Die Ergebnisse der Analyse führten zu der Annahme, dass die Impfviren enger mit einigen dänischen Feldstämmen verwandt sind als einige dänische Feldstämme untereinander. Auf dieser Grundlage ist man der Auffassung, dass das Impfvirus von Suvaxyn PRRS MLV keinen anderen Grad an

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)

genetischer Vielfalt in einer Schweinepopulation als jenem Grad, der bereits unter Feldbedingungen existiert, einführt.

Im vorliegenden Fall und auf Grundlage der verfügbaren Informationen können bezüglich des Grades an Virulenz des rekombinanten Horsens-Virusstammes weder anhand der Pharmakovigilanz-Daten/der Epidemiologie der Ereignisse noch anhand ihrer Genomsequenz und auch nicht anhand einer experimentellen Studie zu den Reproduktionsparametern, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurde, endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden. Jedoch weisen die vom dänischen Landwirtschaft- und Nahrungsmittelrat gelieferten Daten zu Produktionsverlusten bei infizierten Herden darauf hin, dass der Horsens-Virusstamm klinische Zeichen, wie etwa reproduktives Versagen, hohe Ferkelmortalität und in einigen Fällen Sauenmortalität, verursacht.

Allerdings können Ereignisse einer Rekombination eines PRRS-MLV-Virus mit einem virulenten PRRS-Feldvirus oder zwischen zwei PRRS-MLV-Viren nur bei Vorhandensein beider Viren auf demselben Landwirtschaftsbetrieb auftreten. Da ein Virus eines modifizierten Lebendimpfstoffs im Allgemeinen in der Lage ist, sich in geimpften Schweinen zu replizieren, hat es auch das Potenzial, mit Feldstämmen oder anderen Impfstämmen zu rekombinieren, die sich gleichzeitig im selben Schwein replizieren. Wenn allerdings ein solches Reproduktionsereignis auftreten würde, können keine Vorhersagen bezüglich der Virulenz und möglicher Wirkungen des entstandenen rekombinanten PRRS-Virus gemacht werden. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kamen für Suvaxyn PRRS MLV jenseits der Bedenken anderer zugelassener modifizierter PRRSV-Lebendimpfstoffe in dieser Hinsicht keine weiteren arzneimittelspezifischen Bedenken auf.

Obgleich Suvaxyn PRRS MLV als eine der Komponenten des rekombinanten Virus identifiziert wurde, gibt es auf der Grundlage der verfügbaren Daten keine Evidenz, die darauf hinweisen würde, dass mit diesem Arzneimittel im Vergleich zu anderen modifizierten PRRSV-Lebendimpfstoffen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Rekombination assoziiert ist. Obwohl darüber hinaus anerkannt ist, dass eine Rekombination zwischen PRRS-Viren auftreten und im Zusammenhang mit einer PRRS-Infektion zu klinischen Zeichen führen kann, ist man der Auffassung, dass solche Ereignisse selten auftreten.

Daher sollten die wohlbekannt allgemeine Möglichkeit einer Rekombination von PRRSV-Feldstämmen und PRRS-MLV-Stämmen und die potenziellen Implikationen solcher Rekombinationsereignisse bei der Anwendung modifizierter PRRSV-Lebendimpfstoffe berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte die Chance für PRRS-Viren zur Zirkulation und Verbreitung durch spezifische Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Impfung, Anwendung von Impfstoffen gemäß spezifischen Regeln, Biosicherheitsmaßnahmen) begrenzt werden. Allerdings sind diese Vorsichtsmaßnahmen nicht nur für Suvaxyn PRRS MLV, sondern für alle in der EU zugelassenen modifizierten PRRSV-Lebendimpfstoffe relevant.

Um die Chance für PRRS-MLV-Viren zur Zirkulation und Verbreitung zu begrenzen und dieses Risiko und die Häufigkeit von Rekombinationen zwischen PRRS-Viren, einschließlich PRRS-Impfstämmen, zu senken, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen, die die Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformationen sowie einen allgemeineren Leitfaden zum Übergang eines PRRS-MLV-Impfstoff zu einem anderen innerhalb desselben Landwirtschaftsbetriebes umfassen. Dieser Leitfaden beruht auf dem Prinzip, keine unterschiedlichen PRRS-MLV-Impfstoffe auf demselben Landwirtschaftsbetrieb zum selben Zeitpunkt zu verwenden.

Der CVMP war der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Warnhinweise im Allgemeinen verständlich sind, und vereinbarte kleinere Änderungen daran. Abschnitt 4.5 über die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der entsprechende Abschnitt 12 über die Packungsbeilage sollten wie folgt geändert werden:

Besondere Vorkehrungen für die Verwendung bei Tieren:

...

Neu eingeführte weibliche Tiere, die das PRRS-Virus nicht haben (z. B. Ersatz-Zucht-Jungsaunen aus einer PRRS-virus-negativen Gruppe), sollten vor der Einführung in die Herde von Tieren, die das PRRS-Virus haben, und vor der Trächtigkeit geimpft werden.

Es wird empfohlen, dass alle Zielschweine in einer Herde in einem möglichst frühen empfohlenen Alter geimpft werden.

Um das potenzielle Risiko einer Rekombination zwischen PRRS-Impfstämmen zu verringern, sollten PRRS-MLV-Impfstoffe verschiedener Art in einer Farm nicht gleichzeitig verwendet werden. Handelsübliche PRRS-MLV-Impfstoffe sollten nicht routinemäßig in einer Herde gewechselt werden, um die Kreuzimmunität zu verbessern.

Darüber hinaus erkannte der Ausschuss an, dass solche Warnhinweise auch auf andere in der EU zugelassene PRRS-MLV-Impfstoffe anwendbar wären, und es sollten weitere Überlegungen zu diesem Thema zu einem späteren Zeitpunkt vorgelegt werden.

Der ausführlichere Leitfaden, der bezüglich des Übergangs eines PRRS-MLV-Impfstoffes zu einem anderen innerhalb desselben Landwirtschaftsbetriebes vorgeschlagen wurde, ist ebenfalls generell verständlich. Allerdings ist man der Auffassung, dass die Umsetzung eines solchen Leitfadens nicht direkt mit den Produktinformationen in Zusammenhang steht, sondern vielmehr mit den spezifischen Managementmaßnahmen innerhalb der Landwirtschaftsbetriebe. Daher gelangte man zu dem Schluss, dass ein separates Dokument zur korrekten und angemessenen Anwendung von PRRS-MLV-Impfstoffen (einschließlich Übergang) ausgearbeitet werden sollte.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Suvaxyn PRRS MLV ist ein modifizierter Lebendimpfstoff, der das Virus des porzinen reproduktiven und respiratorischen Syndroms (PRRS), Stamm 96V198, als Wirkstoff enthält. Es ist als Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension erhältlich.

Dieser Impfstoff ist zur aktiven Immunisierung klinisch gesunder Schweine ab einem Alter von 1 Tag in einer mit dem Virus des PRRS kontaminierten Umgebung vorgesehen, um die Virämie und die nasale Ausscheidung durch eine Infektion mit dem europäischen Stamm des PRRS-Virus (Genotyp 1) zu senken. Die Immunität beginnt 21 Tage nach der Impfung. Die Immunität hält 26 Wochen nach der Impfung an.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde in diesem Verfahren gemäß Artikel 45 nicht im Hinblick auf den direkten therapeutischen oder zusätzlichen Nutzen überprüft.

Risikobeurteilung

Die Qualität und die Arzneimittelsicherheit bei der Zieltierart sowie die Risiken für den Anwender, die Umwelt und den Konsumenten wurden in diesem Verfahren gemäß Artikel 45 nicht überprüft.

Spezifische potenzielle Risiken entsprechend Arzneimitteltyp und Verabreichung:

Es kann zu einer unbeabsichtigten Verbreitung eines Impfstamms kommen, da das Arzneimittel attenuierte Lebendviren enthält und lebende Organismen in die Umgebung abgegeben werden können.

Eine Virulenzreversion ist möglich, da das Arzneimittel ein attenuiertes Lebendvirus enthält, das ein replikatives oder integratives Potenzial hat. Allerdings wurden nach Passagenreihen beim Impfvirus keine Hinweise für eine Virulenzreversion gefunden.

Da dieser Impfstamm sich auch in geimpften Schweinen replizieren kann, hat er das Potenzial zur Rekombination mit Feldstämmen oder anderen Impfstämmen, die sich gleichzeitig im selben Schwein replizieren. Eine Genrekombination von PRRS-Viren, einschließlich PRRS-MLV-Stämme, ist ein natürlicher Vorgang und kann nicht ausgeschlossen werden. Dieses Merkmal gilt als anerkannt und seit Jahrzehnten bekannt und ist in der wissenschaftlichen Literatur gut beschrieben. Unter Berücksichtigung dieses Hintergrundes wurde auf das mögliche Risiko im Zusammenhang mit einer Genrekombination reagiert und das mögliche Risiko im ersten Zulassungsverfahren von Suvaxyn PRRS MLV sowie in den nachfolgenden Verfahren beurteilt.

Im Hinblick auf das Ereignis in Dänemark, das Auslöser für dieses Verfahren gemäß Artikel 45 war, wird angenommen, dass der rekombinante Stamm in einem Schweinebetrieb wahrscheinlich durch ein Rekombinationsereignis entstanden ist, an dem zwei PRRS-MLV-Stämme der Impfstoffe Unistrain PRRS und Suvaxyn PRRS MLV beteiligt waren. Obgleich Suvaxyn PRRS MLV als eine der Komponenten des rekombinanten Virus identifiziert wurde, gibt es auf der Grundlage der verfügbaren Daten keine Evidenz, die darauf hinweisen würde, dass mit diesem Arzneimittel im Vergleich zu anderen modifizierten PRRSV-Lebendimpfstoffen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Rekombination assoziiert ist. Darüber hinaus kann nicht behauptet werden, dass alleine das Vorhandensein von Genomsequenzen von Suvaxyn PRRS MLV im rekombinanten Stamm die beobachtete Virulenz begründet. Man geht davon aus, dass das Ereignis in Dänemark auf die Einführung des rekombinanten Virus in PRRSV-naive Herden durch die Übertragung mittels kontaminiertem Samen zurückzuführen ist. Allerdings ist man der Auffassung, dass dies nicht spezifisch für das Arzneimittel Suvaxyn PRRS MLV ist. Daher ist man der Auffassung, dass dieses Ereignis die Nutzen-Risiko-Bewertung von Suvaxyn PRRS MLV nicht beeinträchtigt.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Angemessene Informationen sind bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufgeführt, um über die entsprechenden potenziellen Risiken dieses Arzneimittels für die Zieltierart, die Anwender, die Umwelt und die Konsumenten zu informieren und Rat zu geben, wie diesen Risiken vorgebeugt oder sie gesenkt werden können. Allerdings gilt die Aufnahme weiterer Informationen mit dem Ziel der Senkung des Risikos für das Auftreten einer Rekombination im Rahmen dieses Verfahrens gemäß Artikel 45 als erforderlich (siehe oben).

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Insgesamt gilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Suvaxyn PRRS MLV vorbehaltlich zusätzlicher Warnhinweise in den Produktinformationen als positiv.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Das Potenzial einer Genrekombination wird als intrinsische Eigenschaft von PRRS-Viren erachtet und ist in der wissenschaftlichen Literatur gut beschrieben.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gibt es keine Evidenz, die darauf hindeutet, dass mit Suvaxyn PRRS MLV im Vergleich zu anderen modifizierten PRRSV-Lebendimpfstoffen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Rekombination assoziiert ist.

- Es kann nicht behauptet werden, dass alleine das Vorhandensein von Genomsequenzen von Suvaxyn PRRS MLV im rekombinanten Stamm die beobachtete Virulenz begründet.
- Es wurde die Aufnahme weiterer Warnhinweise in die Produktinformationen empfohlen, um das Risiko für das Auftreten einer Rekombination zu senken.
- Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Suvaxyn PRRS MLV insgesamt positiv bleibt.

empfahl der CVMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Suvaxyn PRRS MLV gemäß Anhang A.