

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Suvaxyn PRRS MLV

1. Indledning

Suvaxyn PRRS MLV er en levende vaccine, der som aktiv komponent indeholder modificeret levende PRRS (porcin reproduktions- og respirationssygdom)-virus, stamme 96V198, med $10^{2,2}$ - $10^{5,2}$ -CCID₅₀ pr. dosis. Den er indiceret til aktiv immunisering af klinisk raske svin, fra de er 1 dag gamle, i et PRRS-virus-kontamineret miljø for at reducere viræmi og næseudskillelse som følge af infektion med europæiske stammer af PRRS-virus (genotype 1).

Suvaxyn PRRS MLV leveres som frysetørret pulver og solvens til suspension til injektion til intramuskulær anvendelse. Den er beregnet til administration som en enkelt intramuskulær injektion på 2 ml hos slagtesvin, fra de er 1 dag gamle. Avlsgylte og -søer gives en enkelt intramuskulær dosis på 2 ml før udsætning i sobesætningen, ca. 4 uger før parring. En enkelt booster-dosis gives hver 6. måned.

Efter rapporter om isolering af et PRRS-virus, der mentes at være en rekombinant af stammerne i to vacciner (Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV), blev brugen af det centralt godkendte veterinærlægemiddel Suvaxyn PRRS MLV suspenderet i Danmark. Det rekombinante virus er tilsyneladende blevet overført til en ornestation og derefter til svinebesætninger gennem sæd. Smitten gennem sæd med det rekombinante virus hos PRRS-naive besætninger var relateret til kliniske tegn svarende til manifestationer efter indførelse af virulente PRRSV-stammer, herunder fulminant sygdom. Sygdommen er bekræftet på ca. 40 bedrifter.

Fødevarestyrelsen suspendede brugen af produktet i Danmark den 5. november 2019 ud fra et forsigtighedsprincip for at beskytte dyresundheden og forebygge nye virusvarianter i at opstå fremover. I overensstemmelse med artikel 45, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 underrettede Danmark den 6. november 2019 Europa-Kommissionen og Det Europæiske Lægemiddelagentur om suspensionen af brugen af Suvaxyn PRRS MLV.

Den 7. november 2019 indledte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 45 i forordning (EF) nr. 726/2004 og bad CVMP om at vurdere ovenstående problemstilling og betydningen deraf for benefit/risk-forholdet for Suvaxyn PRRS MLV. CVMP blev anmodet om at udtale sig senest den 31. maj 2020.

2. Diskussion af de foreliggende data

Der er fremlagt kronologiske oplysninger og præciseringer af datoerne for, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen første gang blev opmærksom på den mulige involvering af Suvaxyn PRRS MLV i forbindelse med uønskede hændelser på de berørte bedrifter i Danmark. De tiltag vedrørende lægemiddelovervågning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har taget i henhold til artikel 49 i forordning (EF) nr. 726/2004, er blevet beskrevet, og det kan konkluderes, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har overholdt sine forpligtelser til lægemiddelovervågning.

PRRSV-1 blev i juli 2019 opdaget i prøver, der var indsamlet som led i den rutinemæssige PRRSV-overvågning på en PRRSV-negativ ornestation i Danmark. Salget af sæd blev stoppet, da forekomsten af PRRS-virus blev bekræftet. Stammen, der har fået navnet "Horsens-virusstamme", blev formentlig opdaget i ca. 40 besætninger, der havde fået sæd fra ornestationen. De kliniske tegn, der blev konstateret i besætningerne, omfattede reproduktionsfejl, en dødelighed på op til 60 % blandt smågrise og i nogle tilfælde dødelighed blandt søer.

Det virus, der blev konstateret på ornestationen samt i en nabobesætning og de 40 besætninger, der havde udbrud efter at have modtaget sæd fra ornestationen, blev sekventeret og analyseret. Der blev gennemført en fuld genomsekventering af Horsens-virusstammen, som blev offentliggjort i den offentlige database GenBank i marts 2020 (tilgangsnr. MN603982)¹. Analysen af sekvensen blev også offentliggjort i marts 2020 af Kvisgaard *et al.*².

Analysen af Horsens-virusstammens genetiske sekvens, som Kvisgaard *et al.* har foretaget, og en uafhængig analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foretaget, indikerer, at denne stamme er en rekombinant, hvis genom hovedsagelig består af genetisk materiale (rna) fra to vaccinstammer, Amervac (Unistrain PRRS) og 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), hvilket tyder på, at Horsens-virusstammen er opstået som følge af rekombinationen af disse vaccinstammer.

Forekomsten af et kort stykke sekvens i den åbne læseramme 3 (ORF3), som er forskelligt fra begge forældrestammer, gør det ikke muligt fuldstændigt at udelukke muligheden for, at en tredje PRRSV-stamme også var involveret i rekombinationen. Selvom Kvisgaard *et al.* anså denne mulighed som usandsynlig, understøttede indehaveren af markedsføringstilladelsens opfattelse af, at den korte sekvens højst sandsynligt kommer fra en tredje feltstamme, af det forholdsvis store antal mutationer observeret i sekvensen og indehaverens konstatering af, at den mere ligner feltisolater end nogen af vaccinstammerne. Hvis man følger dette rationale, kan Horsens-virusstammen også være opstået som følge af en række rekombinante hændelser, hvor Suvaxyn PRRS MLV-stammen kan være blevet rekombineret med en Amervac-lignende stamme, der allerede var i cirkulation i den besætning, hvor rekombinationen forekom.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen adresserede den mulige risiko for rekombination af PRRS-vira generelt med hensyn til begge feltstammer og modificerede levende PRRSV-vaccinstammer, herunder reversion til virulens, baseret på de nylige fund. Genetisk rekombination af PRRS-vira kan ikke udelukkes og kan derfor forekomme under feltbetingelser. Det anerkendes generelt, at en sådan rekombination kan forekomme mellem PRRSV-feltstammer, herunder PRRS MLV-stammer. Dette har været kendt i årtier og er velbeskrevet i den videnskabelige litteratur.

Desuden drøftede indehaveren af markedsføringstilladelsen, i hvilket omfang brugen af Suvaxyn PRRS-vaccinevirus, der er tilpasset til rekombinante babyhamsternyreceller (BHK-21), som udtrykker en variant af CD163 PRRSV-receptoren, kan bidrage til en højere grad af genetisk variabilitet, der kan medføre fremkomst af virulente virusvarianter hos følsomme svinebesætninger som f.eks. dem i Danmark. Selvom den genetiske diversitet af PRRSV-1 i et defineret område som f.eks. Danmark ikke kendes fuldt ud, sammenlignede indehaveren af markedsføringstilladelsen Suvaxyn PRRS-vaccineviruset med kendte danske PRRSV-1-isolater samt vaccinstammer af andre godkendte PRRS MLV-produkter. Resultaterne af analysen førte til den antagelse, at vaccineviraene er tættere beslægtet med visse danske feltstammer, end visse danske feltstammer er beslægtet med hinanden. På grundlag af dette vurderes det, at Suvaxyn PRRS MLV-vaccineviruset ikke medfører et niveau af genetisk diversitet i svinebesætninger ud over det i forvejen eksisterende niveau på området.

I det nærværende tilfælde og baseret på de foreliggende oplysninger kan der ikke drages nogen endelig konklusion om virulensniveauet af den rekombinante Horsens-virusstamme, hverken fra data for lægemiddelovervågning/epidemiologien ved tilfældene eller fra dens genomiske sekvens eller et eksperimentelt studie af reproduktive parametre, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført. De data, som Fødevarestyrelsen har fremlagt om produktionstab i smittede besætninger,

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)

tyder ikke desto mindre på, at kliniske tegn som reproduktionsfejl, høj dødelighed blandt smågrise og i nogle tilfælde blandt søer skyldes Horsens-virusstammen.

Tilfælde af rekombination af et PRRS MLV-virus med en virulent PRRS-feltstamme eller mellem to PRRS MLV-vira kan imidlertid kun forekomme, når begge vira er til stede på samme bedrift. Da et modificeret levende vaccinevirus generelt er i stand til at replikere sig hos vaccinerede svin, er den også i stand til at rekombinere med feltstammer eller andre vaccinstammer, der kan replikere sig på samme tid hos det samme svin. Hvis en sådan rekombination alligevel skulle ske, kan der ikke forudsiges noget om virulensen og mulige virkninger af det deraf følgende rekombinante PRRS-virus. På grundlag af de tilgængelige data er der ikke identificeret nogen produktspecifikke betæneligheder for Suvaxyn PRRS MLV, som er forskellige fra betænelighederne ved andre godkendte modificerede levende PRRSV-vacciner i den forbindelse.

Selvom Suvaxyn PRRS MLV er blevet identificeret som én af komponenterne i det rekombinante virus, er der ud fra de foreliggende data ingen evidens for, at der er en øget sandsynlighed for rekombination ved dette produkt sammenholdt med andre modificerede levende vacciner. Selvom det anerkendes, at rekombination mellem PRRS-vira kan forekomme og muligvis resultere i kliniske tegn, der er relateret til PRRS-infektion, anses sådanne tilfælde desuden for at forekomme sjældent.

Den velkendte generelle mulighed for rekombination af PRRSV-feltstammer og PRRS MLV-stammer og de mulige konsekvenser af sådanne rekombinationer bør vurderes ved brug af modificerede levende PRRS-vacciner. Desuden bør muligheden for PRRS-virus cirkulation og spredning begrænses gennem specifikke forholdsregler (f.eks. vaccination, brug af vacciner i henhold til specifikke regler, biosikkerheds-/biosikringsforanstaltninger). Disse forholdsregler er ikke kun relevante for Suvaxyn PRRS MLV, men også for alle modificerede levende PRRS-vacciner, der er godkendt i EU.

For at begrænse PRRS MLV-virus cirkulation og reducere denne risiko og frekvensen af rekombination mellem PRRS-vira, herunder PRRS-vaccinstammer, har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået en række risikominimerende foranstaltninger bestående af advarselssætninger, der skal medtages i produktinformationen, samt en generel vejledning i skift fra én PRRS MLV-vaccine til en anden inden for samme bedrift. Vejledningen er baseret på princippet om ikke at bruge forskellige PRRS MLV-vacciner på samme bedrift på samme tidspunkt.

CVMP vurderer, at de foreslåede advarselssætninger generelt er forståelige, og har fastsat en række mindre justeringer. Punkt 4.5 i produktresuméet og det tilsvarende punkt 12 i indlægssedlen bør ændres som følger:

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

...

Nyligt indførte PRRS-virus-naive ~~dyr~~ hanner (f.eks. udskiftningsgylte fra PRRS-virus-negative besætninger) bør vaccineres forud for indførsel i besætningen af ikke-PRRS-virus-naive dyr og forud for drægtighed.

Det anbefales at vaccinere alle svin i besætningen, der tilhører målgruppen, fra den tidligste anbefalede alder og op efter.

For at begrænse den potentielle risiko for rekombination mellem PRRS-vaccinstammer, undgå at bruge forskellige PRRS MLV-vacciner på samme bedrift på samme tidspunkt. Undgå at veksle mellem to eller flere kommercielle PRRS MLV-vacciner i en besætning for at forbedre krydsprotektionen.

Desuden anerkender udvalget, at sådanne advarselssætninger også kan bruges til andre PRRS MLV-vacciner, der er godkendt i EU, og at dette bør overvejes på et senere tidspunkt.

Den foreslåede vejledning vedrørende skift fra én PRRS MLV-vaccine til en anden inden for samme bedrift er ligeledes generelt forståelig. Indførelsen af en sådan vejledning anses imidlertid ikke for at være direkte forbundet med produktinformationen, men vedrører snarere specifikke håndteringsforanstaltninger på bedrifterne. Udvalget konkluderer derfor, at der bør udarbejdes et separat dokument om korrekt og hensigtsmæssig brug af PRRS MLV-vacciner (herunder skift).

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

Suvaxyn PRRS MLV er en modificeret levende vaccine, der indeholder porcine reproduktions- og respirations sygdom (PRRS)-virus, stamme 96V198, som aktiv komponent. Den markedsføres som frysetørret pulver og opløses til suspension til injektion.

Vaccinen er beregnet til aktiv immunisering af klinisk raske svin, fra de er 1 dag gamle, i et PRRS-virus-kontamineret miljø for at reducere viræmi og næseudskillelse som følge af infektion med europæiske stammer af PRRS-virus (genotype 1). Immuniteten indtræder 21 dage efter vaccination. Immuniteten varer 26 uger efter vaccination.

Vurdering af fordele

Vaccinens virkning er ikke gennemgået med hensyn til direkte terapeutiske eller yderligere fordele i denne artikel 45-procedure.

Vurdering af risici

Produktets kvalitet og sikkerheden i mål dyrearten samt risiciene for brugerne, miljøet og forbrugerne er ikke gennemgået i denne artikel 45-procedure.

Specifikke potentielle risici i forhold til produkttype og anvendelse:

Utilsigtet spredning af vaccinstammer kan forekomme, da produktet indeholder levende svækket virus, og levende organismer kan blive frigivet til miljøet.

Reversion til virulens er mulig, da produktet indeholder levende svækket virus, som kan replikere sig eller integrere sig. Der er imidlertid ikke observeret nogen tegn på, at vaccinevirusset reverterede til virulens efter serielle passager.

Da denne vaccinstamme også er i stand til at replikere sig i vaccinerede svin, har den potentiale til at rekombinere med feltstammer eller andre vaccinstammer, der kan replikere sig på samme tid i det samme svin. Genetisk rekombination af PRRS-vira, herunder PRRS MLV-stammer, er en naturlig proces og kan ikke udelukkes. Dette karaktertræk er generelt anerkendt og har været kendt i årtier og er velbeskrevet i den videnskabelige litteratur. På denne baggrund er mulige risici relateret til genetisk rekombination blevet adresseret og vurderet i forbindelse med den indledende godkendelsesprocedure for Suvaxyn PRRS MLV samt i de opfølgende procedurer.

Hvad angår det tilfælde i Danmark, der udløste denne artikel 45-procedure, antages det, at den rekombinante stamme opstod på en svinebedrift, formentlig ved en rekombination, der involverede to PRRS MLV-stammer fra vaccinerne Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV. Selvom Suvaxyn PRRS MLV er blevet identificeret som én af komponenterne i det rekombinante virus, er der ud fra de foreliggende data ingen evidens for, at der er en øget sandsynlighed for rekombination ved dette produkt sammenholdt med andre modificerede levende vacciner. Desuden kan man ikke sige, at den blotte tilstedeværelse af genomsekvenser fra Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinante stamme er ansvarlig for den observerede virulens. Tilfældet i Danmark vurderes at være knyttet til indførelsen af det rekombinante virus hos PRRSV-naive besætninger ved smitte gennem kontamineret sæd; dette anses

dog ikke for at være specifikt relateret til produktet Suvaxyn PRRS MLV. Det vurderes derfor, at dette tilfælde ikke påvirker benefit/risk-evalueringen for Suvaxyn PRRS MLV.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Produktresuméet indeholder allerede tilstrækkelige oplysninger om de potentielle risici ved produktet i forhold til måldyrtypen, brugerne, miljøet og forbrugerne samt om, hvordan risiciene forebygges eller mindskes. Imidlertid anses det for nødvendigt at tilføje yderligere oplysninger for at reducere risikoen for forekomst af rekombination i forbindelse med denne artikel 45-procedure (se ovenfor).

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Samlet set vurderes benefit/risk-forholdet for Suvaxyn PRRS MLV at være positivt, under forudsætning af at der indføres yderligere advarsler i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet og indlægssedlen

Anbefalingerne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- potentialet for genetisk rekombination vurderes at være en iboende egenskab ved PRRS-vira og er velbeskrevet i den videnskabelige litteratur
- der findes ud fra de foreliggende data ingen evidens for, at der er en øget sandsynlighed for rekombination ved Suvaxyn PRRS MLV sammenholdt med andre modificerede levende PRRSV-vacciner
- man kan ikke sige, at den blotte tilstedeværelse af genomsekvenser fra Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinante stamme er ansvarlig for den observerede virulens
- det anbefales at indføre yderligere advarsler i produktinformationen for at nedsætte risikoen for rekombination
- CVMP konkluderer, at det samlede benefit/risk-forhold for Suvaxyn PRRS MLV fortsat er positivt.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelsen for Suvaxyn PRRS MLV som nævnt i bilag A.