

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Suvaxyn PRPS MLV

1. Inleiding

Suvaxyn PRRS MLV is een levend vaccin dat een actief element gemodificeerd levend abortus blauw-virus (porcine reproductive and respiratory syndrome – PRRS), stam 96V198, bevat met 102,2-105,2 CCID50 per dosis. Het middel is geïndiceerd voor actieve immunisatie van klinisch gezonde varkens vanaf de eerste levensdag in een omgeving die verontreinigd is met het PRRS-virus om viremie en nasale afscheiding door een infectie met Europese stammen van het PRRS-virus (genotype 1) te reduceren.

Suvaxyn PRRS MLV wordt geleverd in de vorm van lyofilisaat en oplosmiddel voor suspensie voor intramusculaire injectie. Het middel dient te worden toegediend als enkele intramusculaire injectie van 2 ml bij vleesvarkens vanaf de eerste levensdag. Specifiek voor fokgelten en zeugen wordt één enkele intramusculaire dosis van 2 ml toegediend voorafgaand aan introductie in het zeugenbestand, ongeveer vier weken voorafgaand aan het fokken. Elke zes maanden wordt een booster-dosis toegediend.

In Denemarken werd het gebruik van het centraal verleende veterinaire, medicinale product Suvaxyn PRRS MLV opgeschort in navolging van rapporten over de isolatie van een PRRS-virus, waarvan vermoed werd dat het een recombinatie was van de stammen die werden gebruikt in twee vaccins, Unistrain PRRS en Suvaxyn PRRS MLV. Het recombinante virus leek te zijn overgedragen aan een varkensfokkerij en vervolgens via sperma aan varkensbestanden. Het optreden van de recombinante virusinfectie binnen PRRS-naïeve varkensbestanden via sperma had betrekking op klinisch tekenen vergelijkbaar met uitbraken na de introductie van virulente PRRSV-stammen, met inbegrip van fulminerende ziekte. De ziekte werd bevestigd op circa 40 boerderijen.

De Deense dienst voor veterinaire zaken en levensmiddelen schortte het gebruik van het product op 5 november 2019 op basis van het voorzorgsbeginsel op om de diergezondheid te beschermen en te voorkomen dat nieuwe varianten van het virus in de toekomst zouden optreden. Op 6 november 2019 lichtte Denemarken de Europese Commissie en het Europees Geneesmiddelenbureau in over de opschorting van het gebruik van Suvaxyn PRRS MLV overeenkomstig artikel 45, lid 4, van Verordening (EC) nr. 726/2004.

Derhalve zette de Europese Commissie op 7 november 2019 een procedure in gang krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en verzocht het CVMP de hierboven genoemde zorgen en hun mogelijke invloed op de baten-risicoverhouding van Suvaxyn PRRS MLV te beoordelen. Op 31 mei 2020 werd om het oordeel van het CVMP verzocht.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Er werd informatie en verduidelijking verschaft met betrekking tot de chronologie en datums waarop de houder van de handelsvergunning zich voor het eerst bewust werd van de mogelijke betrokkenheid van Suvaxyn PRRS MLV bij de ongewenste voorvallen op de geraakte boerderijen in Denemarken. De maatregelen voor geneesmiddelenbewaking die de vergunninghouder heeft uitgevoerd in lijn met artikel 49 van Verordening (EC) nr. 726/2004 zijn beschreven en er kan worden geconcludeerd dat de vergunninghouder zijn/haar geneesmiddelenbewakingsverplichtingen heeft vervuld.

In juli 2019 werd PRRSV-1 gedetecteerd in monsters die in een PRRSV-negatieve varkensfokkerij in Denemarken werden afgenomen als onderdeel van routinematige controle op PRRSV. De verkoop van sperma werd gestopt nadat de aanwezigheid van het PRRS-virus werd bevestigd. De stam, "Horsens

virusstam" genaamd, zou zijn gedetecteerd bij circa 40 bestanden die sperma hadden ontvangen vanuit de varkensfokkerij. De geobserveerde klinisch tekenen in de bestanden omvatten voortplantingsfouten, tot 60 % mortaliteit van biggetjes en in sommige gevallen ook mortaliteit van de zeugen.

Het virus van de varkensfokkerij, van een bestand in de buurt en van de 40 bestanden die een uitbraak hadden nadat zij sperma van de varkensfokkerij hadden ontvangen, werd in een sequentie geplaatst en geanalyseerd. Er werd een volledige genomesequentie van de Horsens virusstam uitgevoerd en in maart 2020 gepubliceerd in de openbare database GenBank (toegangsnummer MN603982)¹. De analyse van de sequentie werd tevens door Kvisgaard *et al.* gepubliceerd in maart 2020.²

De analyse van de genetische sequentie van de Horsens virusstam, uitgevoerd door Kvisgaard *et al.* en een onafhankelijke analyse, uitgevoerd door de vergunninghouder, wezen uit dat deze stam een recombinatie is waarvan het genoom voornamelijk bestaat uit genetisch materiaal (RNA), ontleend aan Amervac (Unistain PRRS) en 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), twee vaccinstammen, wat suggereert dat de Horsens virusstam voorkwam als gevolg van de recombinatie van deze vaccinstammen. De aanwezigheid van een korte sequentie in het open leesraam (ORF3), dat anders is dan beide ouderstammen, neemt echter niet in zijn geheel de mogelijkheid weg dat er nog een derde PRRSV-stam betrokken was bij de recombinante gebeurtenis. Hoewel Kvisgaard *et al.* deze mogelijkheid onwaarschijnlijk achtten, zouden het relatief grote aantal mutaties dat werd geobserveerd in deze korte sequentie en de bevinding van de vergunninghouder dat de sequentie meer lijkt op veldisolaten dan op een van de vaccinstammen, het oordeel van de vergunninghouder bevestigen dat het hoogstwaarschijnlijk van een derde veldstam afkomstig is. In navolging op deze redenering zou de Horsens virusstam ook kunnen zijn ontstaan als gevolg van een serie recombinante gebeurtenissen waarbij de Suvaxyn PRRS MLV-stam zou hebben gerecombineerd met een Amervac-achtig stam, die reeds zou hebben gecirculeerd in het bestand waarbinnen de recombinatie zich voordeed.

De vergunninghouder pakte, op basis van de recente bevindingen, het mogelijke risico van recombinatie van PRRS-virussen in het algemeen aan met betrekking tot beide veldstammen en gemodificeerde stammen van levende PRRSV-vaccins, met inbegrip van terugkeer naar virulentie. Een genetische recombinatie van PRRS-virussen kan niet worden uitgesloten en kan derhalve optreden onder de veldomstandigheden. Over het algemeen wordt erkend dat een dergelijke recombinatie kan plaatsvinden tussen PRRSV-veldstammen, met inbegrip van PRRS MLV-stammen. Dit wordt al decennialang erkend en wordt goed beschreven in de wetenschappelijke literatuur.

Bovendien besprak de vergunninghouder in hoeverre het gebruik van het Suvaxyn PRRS-vaccinivirus, dat is aangepast aan recombinante niercellen van babyhamsters (BHK-21), die een variant CD163 PRRSV-receptor vormen, bij kunnen dragen aan een grotere mate genetische variabiliteit, die zou kunnen leiden tot het opduiken van virulente varianten van het virus binnen vatbare varkenspopulaties, zoals die in Denemarken. Hoewel de genetische diversiteit van PRRSV-1 in een gedefinieerde regio als Denemarken niet volledig bekend kan zijn, vergeleek de vergunninghouder het Suvaxyn PRRS-vaccinivirus met bekende Deense PRRSV-1-isolaten en vaccinstammen van andere goedgekeurde PRRS MLV. De resultaten van de analyse leidden tot de aanname dat de vaccinvirussen nauwer verwant zijn aan bepaalde Deense veldstammen dan bepaalde Deense veldstammen aan elkaar verwant zijn. Op basis daarvan wordt het Suvaxyn PRRS MLV-vaccinivirus geacht geen genetisch

¹ Porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate DK-2019-10166-107, complete genome – [link](#) (geraadpleegd mei 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)

diversiteitsniveau in varkenspopulaties te introduceren buiten het diversiteitsniveau dat reeds in het veld aanwezig is.

In dit geval en op grond van de beschikbare informatie kan geen definitieve conclusie worden getrokken over het virulentieniveau van de recombinante Horsens virusstam, noch op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking/de epidemiologie van de gebeurtenissen, noch op grond van de genomische sequentie ervan of op grond van experimenteel onderzoek naar voortplantingsparameters, uitgevoerd door de vergunninghouder. Desalniettemin wijzen de gegevens van de Deense Landbouw- en Levensmiddelenraad omtrent productieverlies binnen geïnfecteerde bestanden aan dat klinisch tekens, zoals voortplantingsfouten, een hoge mortaliteit van biggetjes en in sommige gevallen mortaliteit van zeugen, worden veroorzaakt door de Horsens virusstam.

Recombinante gebeurtenissen van een PRRS MLV-virus met een virulent PRRS-veldvirus of tussen twee PRRS MLV-virussen kunnen echter alleen voorkomen bij de aanwezigheid van beide virussen op dezelfde boerderij. Aangezien een gemodificeerd levend vaccivirus zich over het algemeen kan vermenigvuldigen in gevaccineerde varkens, heeft het tevens de mogelijkheid om te recombineren met andere veldstammen of andere vaccinstammen die zich mogelijk tegelijkertijd vermenigvuldigen in hetzelfde varken. Als een dergelijke recombinante gebeurtenis echter zou plaatsvinden, dan kan geen voorspelling worden gedaan over de virulentie en mogelijke effecten van het daaruit voortkomende recombinante PRRS-virus. Op basis van de beschikbare gegevens bestaat er geen productspecifieke zorg omtrent Suvaxyn PRRS MLV, anders dan bij andere goedgekeurde gemodificeerde levende PRRSV-vaccins hieromtrent.

Hoewel Suvaxyn PRRS MLV op basis van de beschikbare gegevens is geïdentificeerd als een van de componenten van het recombinante virus, is er geen bewijs dat erop wijst dat er aan dit product in vergelijking met andere gemodificeerde, levende PRRS-vaccins een verhoogde kans op recombinatie gekoppeld is. Hoewel erkend is dat recombinatie tussen PRRS-virussen kan voorkomen en mogelijk kan leiden tot klinisch tekens met betrekking tot PRRS-infectie, komen dergelijke gebeurtenissen niet vaak voor.

De zeer bekende algemene kans op recombinatie van PRRSV-veldstammen en PRRS MLV-stammen en de mogelijke implicaties van dergelijke recombinatiegebeurtenissen moeten derhalve in acht worden genomen bij gebruik van gemodificeerde levende PRRS-vaccins. Bovendien moet de kans dat PRRS-virussen circuleren en zich verspreiden te worden beperkt door specifieke voorzorgsmaatregelen (bijv. vaccinatie, het gebruik van vaccins volgens specifieke regels, biologische veiligheid/biologische veiligheidsmaatregelen). Deze voorzorgsmaatregelen zijn echter niet alleen relevant voor Suvaxyn PRRS MLV, maar voor alle gemodificeerde levende PRRS-vaccins die zijn toegestaan binnen de EU.

Om de mogelijkheid te beperken dat PRRS MLV-virussen gaan circuleren en om dit risico te en de frequentie van recombinatie tussen PRRS-virussen, met inbegrip van PRRS-vaccinstammen, te verkleinen, heeft de vergunninghouder risicobeperkende maatregelen getroffen, bestaande uit waarschuwingzinnen in de productinformatie, evenals algemenere richtsnoeren betreffende de overgang van het ene PRRS MLV-vaccin in het ander binnen dezelfde boerderij. Deze richtsnoeren zijn gebaseerd op het principe op dezelfde boerderij niet tegelijkertijd verschillende PRRS MLV-vaccins te gebruiken.

Het CVMP was van mening dat de voorgestelde waarschuwingen over het algemeen begrijpelijk zijn en heeft met kleine wijzigingen daarvan ingestemd. Rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken en de overeenkomstige rubriek 12 van de bijsluiter moeten als volgt worden gewijzigd:

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

...

Nieuw geïntroduceerde PRRS-virus-naïeve dieren vrouwelijke dieren (b.v. opfokzeugen uit PRRS-virus-negatieve bestanden) moeten worden gevaccineerd vóór introductie in het bestand niet-PRRS-virus-naïeve dieren en vóór zwangerschap.

Het wordt aanbevolen alle doelvarkens binnen een bestand vanaf de vroegst aanbevolen leeftijd te vaccineren.

Om het potentiële risico van recombinatie tussen PRRS vaccinstammen te voorkomen, mag op een boerderij niet gelijktijdig gebruik worden gemaakt van verschillende PRRS MLV-vaccins. Het wordt ten zeerste ontraden om binnen een bestand geregeld twee of meer commerciële PRRS MLV-vaccins af te wisselen met de bedoeling om de kruisbescherming te verbeteren.

Bovendien erkende het Comité dat dergelijke waarschuwingzinnen tevens van toepassing zouden zijn op andere PRRS MLV-vaccins die zijn toegestaan binnen de EU en dat in de toekomst verdere aandacht aan deze kwestie moet worden geschonken.

De meer gedetailleerde richtsnoeren die zijn voorgesteld voor de overgang van het ene PRRS MLV-vaccin naar het ander binnen dezelfde boerderij is tevens algemeen begrijpelijk. De implementatie van dergelijke richtsnoeren wordt echter niet geacht direct betrekking op de productinformatie te hebben, maar eerder op specifieke beheermaatregelen binnen de boerderijen. Derhalve werd geconcludeerd dat een afzonderlijk document over het juiste, gepaste gebruik van PRRS MLV-vaccins (met inbegrip van overgang) moet worden ontwikkeld.

3. Beoordeling van de baten/risicoverhouding

Inleiding

Suvaxyn PRRS MLV is een gemodificeerd levend vaccin met abortus blauw-virus (porcine reproductive and respiratory syndrome – PRRS), stam 96V198, als actief element. Het vaccin wordt geleverd in de vorm van lyofilisaat en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Dit vaccin is bedoeld voor actieve immunisatie van klinisch gezonde varkens vanaf de eerste levensdag in een omgeving die verontreinigd is met het PRRS-virus om viremie en nasale afscheiding door een infectie met Europese stammen van het PRRS-virus (genotype 1) te reduceren. De immuniteit vangt 21 dagen na de vaccinatie aan. De duur van de immuniteit is 26 weken na de vaccinatie.

Beoordeling van de voordelen

De werkzaamheid van het vaccin is niet beoordeeld op het gebied van direct therapeutische of aanvullende voordelen binnen deze procedure in het kader van artikel 45.

Risicobeoordeling

De kwaliteit en het veiligheid van het product voor het beoogde dier, evenals de risico's voor de gebruiker, het milieu en de consument, zijn niet beoordeeld binnen deze procedure in het kader van artikel 45.

Specifieke potentiële risico's volgens het type product en de toepassing:

Er kan een ongewenste verspreiding van de vaccinstam plaatsvinden aangezien het product een levend, verzwakt virus bevat en levende organismen in de omgeving kunnen worden geïntroduceerd.

Terugkeer naar virulentie is mogelijk gezien het product een levend, verzwakt virus bevat met replicerende of integratieve mogelijkheden. Er is echter geen indicatie dat het vaccinvirus terugkeerde na seriële passage terugkeerde naar virulentie.

Omdat deze vaccinstam zich kan vermenigvuldigen in gevaccineerde varkens, heeft het tevens de mogelijkheid om te recombineren met andere veldstammen of andere vaccinstammen die zich mogelijk tegelijkertijd vermenigvuldigen in hetzelfde varken. Genetische recombinatie van PRRS-virussen, met inbegrip van PRRS MLV-stammen, is een natuurlijk proces en kan niet worden uitgesloten. Dit kenmerk wordt al decennialang algemeen erkend en wordt goed beschreven in de wetenschappelijke literatuur. Deze achtergrond in overweging nemende, zijn mogelijke risico's met betrekking tot genetische recombinatie aangepakt en beoordeeld in de initiële marketingautorisatieprocedure van Suvaxyn PRRS MLV, evenals in de opvolgingsprocedures.

Met betrekking tot de gebeurtenis in Denemarken die tot deze procedure in het kader dan artikel 45 heeft geleid, wordt aangenomen dat de recombinante stam hoogstwaarschijnlijk op een varkensboerderij opdook door een recombinatiegebeurtenis waarbij twee PRRS MLV-stammen met betrekking tot de vaccins Unistrain PRRS en Suvaxyn PRRS MLV betrokken waren. Hoewel Suvaxyn PRRS MLV op basis van de beschikbare gegevens is geïdentificeerd als een van de componenten van het recombinante virus, is er geen bewijs dat erop wijst dat er aan dit product in vergelijking met andere gemodificeerde, levende PRRS-vaccins een verhoogde kans op recombinatie gekoppeld is. Bovendien kan niet worden gesteld dat enkel de aanwezigheid van genomische sequenties van Suvaxyn PRRS MLV in de recombinante stam verantwoordelijk zijn voor de geobserveerde virulentie. De gebeurtenis in Denemarken wordt geacht verband te houden met de introductie van het recombinante virus in PRRSV-naïeve beslagen door overbrenging via besmet sperma. Dit wordt echter niet specifiek gerelateerd aan het product Suvaxyn PRRS MLV. Derhalve wordt geoordeeld dat deze gebeurtenis geen invloed heeft op de beoordeling van de baten-risicoverhouding van Suvaxyn PRRS MLV.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Er is reeds gepaste informatie opgenomen in de SPC om te informeren over de mogelijke risico's van dit product met betrekking tot het doeldier, de gebruiker, het milieu, de consument en om te adviseren over hoe deze risico's kunnen worden voorkomen of gereduceerd. De aanvulling van verdere informatie om het risico van recombinatie te verminderen wordt echter als noodzakelijk geacht in de context van deze procedure in het kader van artikel 45.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Over het algemeen wordt de baten-risicoverhouding van Suvaxyn PRRS MLV als positief beschouwd, onder voorbehoud van verzorging van aanvullende waarschuwingen in de productinformatie.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- de kans op genetische recombinatie wordt beschouwd als intrinsieke eigenschap van PRRS-virussen en wordt goed beschreven in wetenschappelijke literatuur;
- op basis van de beschikbare gegevens bestaat er geen bewijs dat erop wijst dat een vergrote kans op recombinatie in vergelijking met andere gemodificeerde, levende PRRSV-vaccins aan Suvaxyn PRRS MLV gekoppeld is;
- er kan niet worden gesteld dat enkel de aanwezigheid van genomische sequenties van Suvaxyn PRRS MLV in de recombinante stam verantwoordelijk zijn voor de geobserveerde virulentie;
- de toevoeging van verdere waarschuwingen aan de productinformatie om het risico op recombinatie te verkleinen wordt aanbevolen;

- het CVMP concludeerde dat de algemene baten-risicoverhouding van Suvaxyn PRRS MLV positief blijft;

het CVMP heeft wijziging aanbevolen van de vergunning voor het in de handel brengen voor Suvaxyn PRRS MLV, zoals genoemd in bijlage A.