

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé och bipacksedel

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Suvaxyn PRRS MLV

1. Inledning

Suvaxyn PRRS MLV är ett levande vaccin som innehåller modifierat levande porcint reproduktivt och respiratoriskt syndrom-virus (PRRS-virus), stam 96V198, som verksamt beståndsdel vid 102,2–105,2 CCID50 per dos. Det är avsett för aktiv immunisering av kliniskt friska svin från 1 dags ålder i en omgivning som är kontaminerad av PRRS-virus, för att minska viremi och utsöndringar från nosen orsakade av infektion med europeiska stammar av PRRS-virus (genotyp 1).

Suvaxyn PRRS MLV finns som frystorkat pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, för intramuskulärt bruk. Det är avsett att administreras som en intramuskulär engångsinjektion på 2 ml till slaktsvin från 1 dags ålder. Till avelsgyltor och -sugor administreras en intramuskulär engångsdos på 2 ml innan de förs in i suggbesättningen, cirka 4 veckor före uppfödningen. En engångs-boosterdos ges var 6:e månad.

Till följd av rapporter om isolering av ett PRRS-virus, som tros vara en rekombinant av de stammar som använts i två vacciner, Unistrain PRRS och Suvaxyn PRRS MLV, upphävdes tillfälligt användningen av det centralt godkända veterinärmedicinska läkemedlet Suvaxyn PRRS MLV i Danmark. Det rekombinanta viruset föreföll ha överförts till en galtstation och därefter till svinbesättningar via sperma. Vid infektion med rekombinant virus i PRRS-naiva besättningar via sperma sågs kliniska tecken som var jämförbara med manifestationer efter introduktion av virulenta PRRSV-stammar, inklusive fulminant sjukdom. Sjukdomen har bekräftats på omkring 40 gårdar.

Den danska veterinär- och livsmedelsmyndigheten upphävde tillfälligt användningen av läkemedlet i Danmark den 5 november 2019 på grundval av försiktighetsprincipen, för att skydda djurhälsan och förhindra att nya virusvarianter skulle utvecklas i framtiden. I enlighet med artikel 45.4 i förordning (EG) nr 726/2004 underrättade Danmark den 6 november 2019 Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten om att användningen av Suvaxyn PRRS MLV tillfälligt hade upphävts.

Den 7 november 2019 inledde Europeiska kommissionen därför ett förfarande i enlighet med artikel 45 i förordning (EG) nr 726/2004 och begärde att kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) skulle bedöma de ovanstående farhågorna och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för Suvaxyn PRRS MLV. CVMP ombads att avge sitt yttrande senast den 31 maj 2020.

2. Diskussion om tillgängliga data

Information om och förtydliganden av kronologi och datum när innehavaren av godkännande för försäljning först blev medveten om att Suvaxyn PRRS MLV eventuellt kunde ha samband med oönskade händelserna på de berörda gårdarna i Danmark har lämnats in. De farmakovigilansåtgärder som innehavaren av godkännandet för försäljning har vidtagit i enlighet med artikel 49 i förordning (EG) nr 726/2004 har beskrivits och slutsatsen kan dras att innehavaren av godkännandet för försäljning har uppfyllt sina skyldigheter avseende farmakovigilans.

I juli 2019 påvisades PRRSV-1 i prover som samlats in som en del av den rutinmässiga PRRSV-övervakningen från en PRRSV-negativ galtstation i Danmark. Försäljningen av sperma avbröts när förekomsten av PRRS-virus hade bekräftats. Stammen, som kallas "Horsens virusstam", skulle ha påvisats i omkring 40 besättningar som hade mottagit sperma från galtstationen. De kliniska tecken som iakttagits hos besättningarna omfattade fortplantningsrubbnings, spädgrisdödlighet på upp till 60 % och i vissa fall dödlighet bland sugor.

Virus som samlats in från galtstationen, från en grannbesättning och från de 40 besättningar som hade drabbats av utbrott efter att ha mottagit sperma från galtstationen, sekvenserades och analyserades. En fullständig genomsekvensering av Horsens virusstam utfördes och den offentliggjordes i den offentliga databasen GenBank i mars 2020 (accessionsnummer MN603982)¹. Analysen av sekvensen publicerades också i mars 2020 av Kvisgaard m.fl.²

Analysen av gensekvensen i Horsens virusstam som utfördes av Kvisgaard m.fl., och en oberoende analys som utfördes av innehavaren av godkännandet för försäljning, visade att denna stam är en rekombinant, vars genom till största delen består av genetiskt material (RNA) som härrör från två vaccinstammar, Amervac (Unistain PRRS) och 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), vilket tyder på att Horsens virusstam är en följd av rekombination av dessa vaccinstammar. Förekomsten av en kort sekvens i den öppna läsramen 3 (ORF3), som skiljer sig från båda föräldrastammarna, gör dock att man inte helt kan utesluta möjligheten att en tredje PRRSV-stam också var inblandad i rekombinationshändelsen. Även om Kvisgaard m.fl. ansåg att denna möjlighet var osannolik, skulle det förhållandevis stora antalet mutationer som iaktogs i denna korta sekvens och det faktum att innehavaren av godkännande för försäljning konstaterat att sekvensen är mer lik fältisolat än någon av vaccinstammarna bekräfta åsikten från innehavaren av godkännandet för försäljning att den sannolikt härrörde från en tredje fältstam. Av detta skäl skulle Horsens virusstam också ha kunnat utvecklats till följd av en serie rekombinationshändelser, varvid Suvaxyn PRRS MLV-stammen skulle ha kunnat rekombineras med en Amervac-liknande stam som redan cirkulerade i den besättning där rekombinationen inträffade.

Innehavaren av godkännande för försäljning tog upp den eventuella risken för en rekombination av PRRS-virus i allmänhet med avseende på både fältstammar och modifierade levande stammar av PRRSV-vaccin, inklusive reversion till virulens, på grundval av de nya rönen. Genetisk rekombination av PRRS-virus kan inte uteslutas och kan därför inträffa under fältbetingelser. Det är allmänt känt att en sådan rekombination kan inträffa mellan PRRSV-fältstammar, inklusive PRRS MLV-stammar. Detta har varit känt i årtionden och har beskrivits utförligt i den vetenskapliga litteraturen.

Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade dessutom i vilken utsträckning användning av Suvaxyn PRRS-vaccinivirus, som adapteras till rekombinanta njurceller från hamsterungar (BHK-21-celler) som uttrycker en variant av CD163-PRRSV-receptorn, skulle kunna bidra till en högre grad av genetisk variation som skulle kunna leda till uppkomst av virulenta virusvarianter hos mottagliga svinbestånd, såsom de som förekommer i Danmark. Den genetiska mångfalden hos PRRSV-1 i en bestämd region såsom Danmark kan inte klarläggas helt, varför innehavaren av godkännande för försäljning jämförde Suvaxyn PRRS-vaccinivirus med kända danska PRRSV-1-isolat samt vaccinstammar från andra godkända PRRS MLV. Resultaten av analysen ledde till antagandet att vaccinivirusen är närmare besläktade med vissa danska fältstammar än vad vissa danska fältstammar är besläktade med varandra. Mot denna bakgrund är bedömningen att vacciniviruset Suvaxyn PRRS MLV inte tillför någon ytterligare genetisk mångfald i svinbestånd utöver den som redan finns på fältet.

I det föreliggande fallet och på grundval av tillgänglig information går det inte att dra någon definitiv slutsats om virulensnivån hos den rekombinanta Horsens virusstam, varken från farmakovigilansdata/epidemiologin för händelserna, eller från dess genomsekvens och inte heller från en experimentell studie av reproduktionsparametrar utförd av innehavaren av godkännande för försäljning. De uppgifter som lämnats av det danska livsmedels- och jordbruksrådet om produktionsförluster i smittade besättningar visar dock att kliniska tecken såsom

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)

fortplantningsrubbnings, hög spädgrisdödlig och i vissa fall dödlighet bland suggor orsakas av Horsens virusstam.

Rekombination mellan ett PRRS MLV-virus och ett virulent PRRS-fältvirus eller mellan två PRRS MLV-virus kan emellertid endast inträffa om båda virus finns närvarande på samma gård. Eftersom ett modifierat levande vaccinvirus i allmänhet kan föröka sig i vaccinerade svin, kan det också rekombineras med fältstammar eller andra vaccinstammar som kanske samtidigt förökar sig i samma svin. Om en sådan rekombination skulle inträffa går det ändå inte att förutsäga virulens och eventuella verkningar av det resulterande rekombinanta PRRS-viruset. På grundval av tillgängliga data finns det inga produktspecifika farhågor vad gäller Suvaxyn PRRS MLV som skiljer sig från farhågorna med andra godkända modifierade levande PRRSV-vacciner i detta avseende.

Suvaxyn PRRS MLV har påvisats som en av beståndsdelarna i det rekombinanta viruset, men det finns på grundval av tillgängliga data inga belegg för att sannolikheten för rekombination är högre med denna produkt än med andra modifierade levande PRRS-vacciner. Även om det är känt att en rekombination mellan PRRS-virus kan inträffa och eventuellt leda till kliniska tecken på PRRS-infektion, anses det dessutom att sådana händelser är sällsynta.

Den välkända allmänna möjligheten till rekombination mellan PRRSV-fältstammar och PRRS MLV-stammar och de möjliga följderna av sådana rekombinationshändelser bör därför beaktas när modifierade levande PRRS-vacciner används. Dessutom bör möjligheten för PRRS-virus att cirkulera och sprida sig begränsas med hjälp av särskilda försiktighetsåtgärder (t.ex. vaccination, användning av vacciner enligt särskilda regler, biosäkerhets-/bioskyddsåtgärder). Dessa försiktighetsåtgärder är dock inte bara relevanta för Suvaxyn PRRS MLV utan för alla modifierade levande PRRS-vacciner som är godkända i EU.

För att begränsa möjligheten för PRRS MLV-virus att cirkulera och för att minska denna risk och rekombinationsfrekvensen mellan PRRS-virus inklusive PRRS-vaccinstammar, har innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit riskreducerande åtgärder i form av varningar som ska läggas till i produktinformationen, samt en mer allmän vägledning om övergången från ett PRRS MLV-vaccin till ett annat vaccin på samma gård. Denna vägledning bygger på principen att inte använda olika PRRS MLV-vacciner på samma gård samtidigt.

CVMP fann att de föreslagna varningarna i allmänhet är begripliga och kom överens om mindre ändringar av dessa. Avsnitt 4.5 i produktresumén och motsvarande avsnitt 12 i bipacksedeln ska ändras enligt följande:

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

...

Nyintroducerade PRRS-virusnaiva ~~djur~~ suggor (t.ex. ersättningsgyltor från PRRS-virusnegativa besättningar) ska vaccineras innan de introduceras i besättningen med icke-PRRS-virusnaiva djur och före dräktighet.

Det är tillrådligt att vaccinera alla målgrisar i en besättning från tidigaste rekommenderade ålder.

För att begränsa den potentiella risken för rekombination mellan PRRS-vaccinsträngar, använd inte olika PRRS MLV-vaccin på samma gård samtidigt. Växla inte rutinmässigt mellan två eller flera kommersiella PRRS MLV-vacciner i en besättning i syfte att förbättra korskyddet.

Dessutom ansåg kommittén att sådana varningar också skulle vara tillämpliga på andra PRRS MLV-vacciner som är godkända i EU, och att ytterligare överväganden i denna fråga bör göras vid en senare tidpunkt.

Den mer detaljerade vägledning som föreslås om övergång från ett PRRS MLV-vaccin till ett annat vaccin inom samma gård är i allmänhet också begriplig. Införandet av en sådan vägledning betraktas dock inte som direkt kopplat till produktinformationen utan snarare till specifika åtgärder på gårdarna. Därför drogs slutsatsen att ett separat dokument om korrekt och lämplig användning av PRRS MLV-vacciner (inklusive övergången) bör tas fram.

3. Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Inledning

Suvaxyn PRRS MLV är ett modifierat levande vaccin som innehåller porcint reproduktivt och respiratoriskt syndrom-virus (PRRS-virus), stam 96V198, som verksam beståndsdel. Det finns som frystorkat pulver och vätska till injektionsvätska, suspension.

Detta vaccin är avsett för aktiv immunisering av kliniskt friska svin från 1 dags ålder i en omgivning som är kontaminerad med ett PRRS-virus, för att minska viremi och utsöndringar från nosen orsakade av infektion med europeiska stammar av PRRS-virus (genotyp 1). Immunitet inträder 21 dagar efter vaccineringen. Immuniteten varar i 26 veckor efter vaccineringen.

Nyttobedömning

Vaccinets verkan har inte granskats i fråga om direkt terapeutisk eller ytterligare nytta i detta förfarande enligt artikel 45.

Riskbedömning

Produktens kvalitet och säkerheten för djurmålgruppen samt riskerna för användaren, miljön och konsumenten har inte granskats i detta förfarande enligt artikel 45.

Specifika potentiella risker beroende på produkttyp och tillämpning:

Vaccinstammen kan oavsiktligt spridas eftersom produkten innehåller levande försvagade virus och levande organismer kan spridas i miljön.

Reversion till virulens är möjlig eftersom produkten innehåller levande försvagade virus som kan föröka sig eller integreras. Inga tecken på att vaccinviruset återgått till virulens har dock iakttagits efter seriella passager.

Eftersom denna vaccinstam även kan föröka sig i vaccinerade svin, kan den rekombineras med fältstammar eller med andra vaccinstammar som kanske samtidigt förökar sig i samma svin. Genetisk rekombination av PRRS-virus inklusive PRRS MLV-stammar är en naturlig process som inte kan uteslutas. Detta fenomen är allmänt känt och har varit så i årtionden och är utförligt beskrivet i den vetenskapliga litteraturen. Mot denna bakgrund har eventuella risker på grund av genetisk rekombination behandlats och bedömts i det inledande förfarandet för godkännande för försäljning av Suvaxyn PRRS MLV samt i uppföljningsförfaranden.

När det gäller den händelse i Danmark som utlöste detta förfarande enligt artikel 45, antas att den rekombinanta stammen uppkom på en svingård troligen genom en rekombination mellan två PRRS MLV-stammar relaterade till vaccinerna Unistrain PRRS och Suvaxyn PRRS MLV. Suvaxyn PRRS MLV har påvisats som en av beståndsdelarna i det rekombinanta viruset, men på grundval av tillgängliga data finns det inga belägg som tyder på att sannolikheten för rekombination är högre med denna produkt än med andra modifierade levande PRRS-vacciner. Det kan heller inte fastslås att enbart förekomsten av genomsekvenser från Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinanta stammen har orsakat den iakttagna virulensen. Händelsen i Danmark bedöms vara kopplad till att rekombinant virus har introducerats i PRRSV-naiva besättningar genom överföring via kontaminerad sperma, men detta

anses inte vara specifikt relaterat till produkten Suvaxyn PRRS MLV. Denna händelse anses därför inte påverka bedömningen av nytta-riskförhållandet för Suvaxyn PRRS MLV.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Lämplig information har redan tagits med i produktresumén för att upplysa om de möjliga riskerna med denna produkt för måldjuret, användaren, miljön och konsumenten och för att ge råd om hur dessa risker ska förhindras eller reduceras. I samband med detta förfarande enligt artikel 45 (se ovan) bedöms det dock vara nödvändigt att lägga till ytterligare information för att minska risken för rekombination.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Sammantaget anses nytta-riskförhållandet för Suvaxyn PRRS MLV vara positivt, förutsatt att ytterligare varningar läggs till i produktinformationen.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Möjligheten till genetisk rekombination anses vara en inneboende egenskap hos PRRS-virus och den beskrivs utförligt i den vetenskapliga litteraturen.
- På grundval av tillgängliga data finns det inga belägg som tyder på att sannolikheten för rekombination är högre med Suvaxyn PRRS MLV än med andra modifierade levande PRRSV-vaccin.
- Det kan inte fastslås att enbart förekomsten av genomsekvenser från Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinanta stammen orsakar den iakttagna virulensen.
- Ytterligare varningar i produktinformationen har rekommenderats för att minska risken för rekombination.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för Suvaxyn PRRS MLV fortfarande är positivt.

CVMP har rekommenderat att godkännandet för försäljning av Suvaxyn PRRS MLV ska ändras enligt bilaga A.