

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av preparatomtale og pakningsvedlegg

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Suvaxyn PRRS MLV

1. Innledning

Suvaxyn PRRS MLV er en levende vaksine som inneholder som virkestoff modifisert levende porcine reproduksjons- og respirasjonssykdom (PRRS)-virus, stamme 96V198, ved 102,2–105,2 CCID₅₀ per dose. Den er indisert til aktiv vaksinerings av klinisk friske svin fra de er 1 dag gamle, i et miljø kontaminert med PRRS-virus for å redusere viremi og nasal utskilling forårsaket av infeksjon med europeiske stammer av PRRS-virus (genotype 1).

Suvaxyn PRRS MLV fås som lyofilisat og oppløsningsmiddel til injeksjonsvæske, suspensjon, til intramuskulær bruk. Den skal gis som en enkelt 2 ml intramuskulær injeksjon til oppføringssvin fra de er 1 dag gamle. For ungpurker og avlspurker gis nærmere bestemt en enkelt intramuskulær dose på 2 ml før de innføres i besetningen av purker ca. 4 uker før avl. En enkelt oppfølgingsdose gis hver 6. måned.

Etter rapporter om isolasjon av et PRRS-virus som var antatt å være et rekombinant virus av stammene som ble brukt i to vaksiner, Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV, ble bruken av det sentralt godkjente veterinærpreparatet Suvaxyn PRRS MLV midlertidig opphevet i Danmark. Det rekombinante viruset viste seg å ha blitt overført til en rånestasjon og deretter til svinebesetninger via sæd. Fastslåing av den rekombinant virusinfeksjonen hos PRRS-naive besetninger via sæd var knyttet til kliniske tegn som kunne sammenlignes med symptomer etter innføring av virulente PRRSV-stammer, herunder fulminant sykdom. Sykdommen er bekreftet på ca. 40 driftsenheter.

Det danske mattilsynet (Fødevarestyrelsen) opphevet midlertidig bruken av produktet i Danmark 5. november 2019 basert på føre var-prinsippet for å beskytte dyrehelsen og hindre nye virusvarianter i å oppstå i framtiden. I samsvar med artikkel 45 nr. 4 i forordning (EF) nr. 726/2004 underrettet Danmark EU-kommisjonen og Det europeiske legemiddelkontoret 6. november 2019 om den midlertidige opphevingen av bruken av Suvaxyn PRRS MLV.

EU-kommisjonen innledet derfor 7. november 2019 en prosedyre i henhold til artikkel 45 i forordning (EF) nr. 726/2004 og ba CVMP vurdere ovenstående bekymringer og deres innvirkning på nytte-risiko-forholdet for Suvaxyn PRRS MLV. Uttalelse fra CVMP var ønsket innen 31. mai 2020.

2. Drøftelse av de foreliggende data

Det er gitt informasjon og presisering om kronologien og datoene da MAH først ble oppmerksom på den potensielle involveringen av Suvaxyn PRRS MLV i forbindelse med de negative hendelsene på de berørte driftsenhetene i Danmark. Tiltakene for overvåking av veterinærpreparater som MAH iverksatte i samsvar med artikkel 49 i forordning (EF) nr. 726/2004, er beskrevet, og det kan fastslås at MAH har oppfylt sine overvåkingsforpliktelser.

I juli 2019 ble PRRSV-1 påvist i prøver tatt som en del av den rutinemessige PRRSV-overvåkingen på en PRRSV-negativ rånestasjon i Danmark. Sædsalget ble stoppet etter at forekomsten av PRRS virus ble bekreftet. Stammen kalt «Horsens-virusstamme» ble angivelig påvist i rundt 40 besetninger som hadde mottatt sæd fra rånestasjonen. De kliniske tegnene som ble observert i besetningene, omfattet reproduksjonssvikt, smågrisdødelighet opptil 60 % og i noen tilfeller purkedødelighet.

Viruset som ble samlet inn fra rånestasjonen, fra en omkringliggende besetning og fra disse 40 besetningene som hadde utbrudd etter å ha mottatt sæd fra rånestasjonen, ble sekvensert og analysert. Fullstendig genomsekvensering av Horsens-virusstammen ble utført og publisert i den

offentlige databasen GenBank i mars 2020 (deponeringsnummer MN603982)¹. Analysen av sekvensen ble også publisert i mars 2020 av Kvisgaard *et al.*².

Analysen av den genetiske sekvensen av Horsens-virusstammen utført av Kvisgaard *et al.* og en uavhengig analyse utført av MAH tydet på at denne stammen er et rekombinant virus med et genom som hovedsakelig er sammensatt av genetisk materiale (RNA) avledet av to vaksinstammer, Amervac (Unistain PRRS) og 96V198 (Suvaxyn PRRS MLV), noe som tyder på at Horsens-virusstammen oppsto som følge av rekombinasjon av disse vaksinstammene. Forekomst av et kort sekvensområde i den åpne leserammen 3 (ORF3) som er forskjellig fra begge foreldrestammer, gjør det imidlertid ikke mulig fullstendig å utelukke muligheten for at en tredje PRRSV-stamme også var involvert i rekombinasjonshendelsen. Selv om Kvisgaard *et al.* vurderte denne muligheten som usannsynlig, vil det forholdsvis store antallet mutasjoner observert i denne korte sekvensen og MAHs funn av at sekvensen er likere feltisolater enn noen av vaksinstammene, støtte MAHs oppfatning av at den sannsynligvis ville være avledet fra en tredje feltstamme. Ifølge disse forutsetningene kan Horsens-virusstammen også ha oppstått som følge av en serie rekombinasjonshendelser der Suvaxyn PRRS MLV-stammen kan ha rekombinert med en Amervac-lignende stamme som allerede kan ha vært i omløp i besetningen der rekombinasjonen skjedde.

MAH så på den mulige risikoen for rekombinasjon av PRRS-virus generelt med hensyn til både feltstammer og modifiserte levende PRRSV-vaksinstammer, herunder tilbakevending til virulens, basert på de nylige funnene. Genetisk rekombinasjon av PRRS-virus kan ikke utelukkes og kan derfor skje under feltvilkår. Det er generelt anerkjent at slik rekombinasjon kan forekomme mellom PRRSV-feltstammer, herunder PRRS MLV-stammer. Dette har vært kjent i flere tiår og er godt beskrevet i faglitteraturen.

Dessuten drøftet MAH i hvilket omfang bruken av Suvaxyn PRRS-vaksinevirus, som er tilpasset rekombinante nyreceller fra hamsterunger (BHK-21) som uttrykker en variant av CD163 PRRSV-reseptor, kan bidra til en høyere grad av genetisk variabilitet som kan føre til forekomst av virulente virusvarianter i mottakelige svinebesetninger slik som dem i Danmark. Mens det genetiske mangfoldet ved PRRSV-1 i en avgrenset region som Danmark ikke kan være fullt ut kjent, sammenlignet MAH Suvaxyn PRRS-vaksineviruset med kjente danske PRRSV-1-isolater samt vaksinstammer av annen godkjent PRRS MLV. Resultatene av analysen førte til den antakelsen at vaksinevirusene er nærmere knyttet til visse danske feltstammer enn visse danske feltstammer er knyttet til hverandre. På grunnlag av dette vurderes det at Suvaxyn PRRS MLV-vaksineviruset ikke innfører et nivå av genetisk mangfold i svinebesetninger utover det mangfoldsnivået som allerede finnes i felten.

I det foreliggende tilfellet og basert på tilgjengelige opplysninger kan det ikke trekkes noen endelig konklusjon om den rekombinante Horsens-virusstammens grad av virulens, verken fra overvåkingsopplysninger / hendelsenes epidemiologi eller fra dens genomiske sekvens og ikke fra en forsøksstudie på reproduksjonsparametere gjennomført av MAH. Ikke desto mindre tyder opplysningene fra den danske organisasjonen Landbrug & Fødevarer om produksjonstap i smittede besetninger på at kliniske tegn som reproduksjonssvikt, høy smågrisdødelighet og i noen tilfeller purkedødelighet skyldes Horsens-virusstammen.

Men rekombinasjonshendelser med et PRRS MLV-virus med et virulent PRRS-feltvirus eller mellom to PRRS MLV-virus kan bare skje i nærvær av begge virus ved samme driftsenhet. Ettersom et modifisert levende vaksinevirus generelt kan formere seg hos vaksinert svin, har det også potensial til å rekombinere med feltstammer eller andre vaksinstammer som kan formere seg samtidig hos det

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)

samme svinet. Dersom en slik rekombinasjonshendelse skulle forekomme, er det likevel ikke mulig å forutsi det resulterende rekombinante PRRS-virusets virulens og mulige virkninger. På grunnlag av tilgjengelige opplysninger er det ikke identifisert noen produktspesifikk bekymring for Suvaxyn PRRS MLV som er annerledes enn andre autoriserte modifiserte levende PRRSV-vaksiner i så måte.

Mens Suvaxyn PRRS MLV er identifisert som en av komponentene i det rekombinante viruset, er det basert på tilgjengelige opplysninger ikke noe som tyder på at en økt sannsynlighet for rekombinasjon er knyttet til dette produktet sammenlignet med andre modifiserte levende PRRS-vaksiner. Mens det anerkjennes at rekombinasjon mellom PRRS-virus kan forekomme og kanskje føre til kliniske tegn knyttet til PRRS-infeksjon, anses slike hendelser dessuten sjelden å inntreffe.

Den velkjent generelle muligheten for rekombinasjon av PRRSV-feltstammer og PRRS MLV-stammer og de potensielle konsekvensene av slike rekombinasjonshendelser bør derfor vurderes ved bruk av modifiserte levende PRRS-vaksiner. Dessuten bør muligheten for sirkulasjon og spredning av PRRS-virus begrenses med spesifikke forebyggende regler (f.eks. vaksinasjon, bruk av vaksiner i henhold til særlige regler, biosikkerhetstiltak). Men disse forholdsreglene er ikke relevante bare for Suvaxyn PRRS MLV, men også for alle modifiserte levende PRRS-vaksiner som er godkjent i EU.

For å begrense muligheten for sirkulasjon av PRRS MLV-virus og redusere denne faren og frekvensen av rekombinasjon mellom PRRS-virus, herunder PRRS vaksine stammer, har MAH foreslått risikoreduserende tiltak bestående av advarsler som skal settes inn i produktinformasjonen, samt en mer generell veiledning om overgang fra én PRRS MLV-vaksine til en annen ved samme driftsenhet. Denne veiledningen er basert på prinsippet om ikke å bruke forskjellige PRRS MLV-vaksiner ved samme driftsenhet samtidig.

CVMP vurderte at de foreslåtte advarslene generelt er forståelige og avtalte mindre endringer av dem. Pkt. 4.5 i preparatomtalen og tilsvarende avsnitt 12 i pakningsvedlegget bør endres på følgende måte:

Særlige forsiktighetsregler ved bruk hos dyr

...

Nylig innførte PRRS-virusnaive ~~dyr~~ hunner (f.eks. nye ungpurker fra PRRS-virusnegative besetninger) bør vaksineres før de innføres i besetningen av ikke-PRRS-virusnaive dyr, og før de blir drektige.

Det anbefales å vaksinere alle målsvin innenfor en besetning fra og med tidligste anbefalte alder.

For å begrense den potensielle risikoen for rekombinasjon mellom PRRS-vaksinestammer må det ikke brukes forskjellige PRRS MLV-vaksiner ved samme driftsenhet samtidig. Det må ikke rutinemessig roteres mellom to eller flere kommersielle PRRS MLV-vaksiner i en besetning for å forbedre kryssbeskyttelse.

Dessuten erkjente komiteen at advarslene også ville gjelde andre PRRS MLV-vaksiner godkjent i EU, og det bør foretas flere vurderinger i denne saken på en senere dato.

Den mer detaljerte veiledningen som ble foreslått for å gå fra én PRRS MLV-vaksine til en annen ved samme driftsenhet, er generelt forståelig også. Men gjennomføringen av en slik veiledning vurderes ikke å være direkte knyttet til produktinformasjonen, men mer til spesifikke administrasjonstiltak ved driftsenhetene. Dermed ble det konkludert med at et eget dokument om riktig bruk av PRRS MLV-vaksiner (og overgang til disse) bør utarbeides.

3. Vurdering av nytte-risiko-forholdet

Innledning

Suvaxyn PRRS MLV er en modifisert levende vaksine som inneholder porcin reproduksjons- og respirasjonssykdom (PRRS)-virus, stamme 96V198, som virkestoff. Den fås som lyofilisat og oppløsningsmiddel for injeksjonsvæske, suspensjon.

Denne vaksinen er indisert til aktiv vaksinering av klinisk friske svin fra de er 1 dag gamle, i et miljø kontaminert med PRRS-virus for å redusere viremi og nasal utskilling forårsaket av infeksjon med europeiske stammer av PRRS-virus (genotype 1). Immunitet inntreffer 21 dager etter vaksinasjon. Immuniteten varer 26 uker etter vaksinasjon.

Nyttevurdering

Effekten av vaksinen er ikke gjennomgått når det gjelder direkte terapeutiske eller ytterligere fordeler i denne artikkel 45-proseduren.

Risikovurdering

Produktets kvalitet og sikkerhet hos mål dyr, samt risikoene for brukeren, miljøet og forbrukeren er ikke gjennomgått i denne artikkel 45-proseduren.

Spesifikke potensielle risikoer etter produkttype og bruksområde:

Utsiktet spredning av vaksinstamme kan forekomme ettersom produktet inneholder levende attenuert virus, og levende organismer kan innføres i miljøet.

Tilbakevending til virulens er mulig ettersom produktet inneholder levende attenuert virus, som har replikasjons- eller integrasjonspotensial. Imidlertid ble det ikke observert tegn på at vaksineviruset vendte tilbake til virulens etter gjentatte passasjer.

Ettersom denne vaksinstammen også kan formere seg hos vaksinert svin, har den potensial til å rekombinere med feltstammer eller andre vaksinstammer som kan formere seg samtidig hos det samme svinet. Genetisk rekombinasjon av PRRS-virus som omfatter PRRS MLV-stammer, er en naturlig prosess og kan ikke utelukkes. Denne egenskapen er generelt anerkjent, har vært kjent i flere tiår og er godt beskrevet i faglitteraturen. På bakgrunn av dette er mulige risikoer knyttet til genetisk rekombinasjon blitt håndtert og vurdert i den opprinnelige prosedyren for markedsføringstillatelse for Suvaxyn PRRS MLV samt i oppfølgingsprosedyrer.

I forbindelse med hendelsen i Danmark som utløst denne artikkel 45-proseduren, antas det at den rekombinante stammen oppsto på en driftsenhet for svin sannsynligvis ved en rekombinasjonshendelse som omfattet to PRRS MLV-stammer knyttet til vaksinene Unistrain PRRS og Suvaxyn PRRS MLV. Mens Suvaxyn PRRS MLV er identifisert som en av komponentene i det rekombinante viruset, er det basert på tilgjengelige opplysninger ikke noe som tyder på at en økt sannsynlighet for rekombinasjon er knyttet til dette produktet sammenlignet med andre modifiserte levende PRRS-vaksiner. Dessuten kan det ikke hevdes at forekomst av genomiske sekvenser som tilhører Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinante stammen ene og alene er ansvarlig for den observerte virulensen. Hendelsen i Danmark anses som knyttet til innføringen av det rekombinante viruset i PRRSV-naive besetninger ved overføring via kontaminert sæd, men dette anses ikke å være knyttet spesifikt til produktet Suvaxyn PRRS MLV. Derfor vurderes det at denne hendelsen ikke påvirker nytte-risiko-vurdering for Suvaxyn PRRS MLV.

Tiltak for risikostyring eller -begrensning

Relevant informasjon er allerede satt inn i denne preparatomtalen for å informere om de potensielle risikoene ved dette produktet for måldyret, brukeren, miljøet og forbrukeren og for å gi råd om hvordan disse risikoene kan forebygges eller minskes. Det anses som nødvendig å tilføye mer informasjon for å minske risikoen for at rekombinasjon forekommer i sammenheng med denne artikkel 45-prosedyren (se ovenfor).

Evaluering og konklusjoner om nytte/risiko-forholdet

Nytte-risiko-forholdet for Suvaxyn PRRS MLV vurderes generelt som positivt, med forbehold om at det tilføyes ytterligere advarsler i produktinformasjonen.

Grunnlag for endring av preparatomtale og pakningsvedlegg

Ettersom

- potensial for genetisk rekombinasjon vurderes som en iboende egenskap hos PRRS-virus og er godt beskrevet i faglitteraturen,
- det basert på tilgjengelige opplysninger ikke er noe som tyder på at en økt sannsynlighet for rekombinasjon er knyttet til Suvaxyn PRRS MLV sammenlignet med andre modifiserte levende PRRSV-vaksiner,
- det ikke kan hevdes at forekomst av genomiske sekvenser som tilhører Suvaxyn PRRS MLV i den rekombinante stammen ene og alene er ansvarlig for den observerte virulensen,
- det er anbefalt å tilføye ytterligere advarsler i produktinformasjonen for å minske risikoen for at rekombinasjon skal forekomme,
- CVMP konkluderte med at det generelle nytte-risiko-forholdet for Suvaxyn PRRS MLV forble positivt,

har CVMP anbefalt å endre markedsføringstillatelsen for Suvaxyn PRRS MLV som nevnt i vedlegg A.