

# Autovacciner til svin

## fremstilling, procedurer og udbredelse

Der har de senere år været fokus på anvendelsen af autovacciner i svineproduktionen som alternativ til antibiotika.

Hvordan adskiller autovacciner sig fra almindelige vacciner, hvor meget bruges de, hvordan produceres de og hvad er proceduren, når man ønsker at anvende en autovaccine i et produktionssystem?

DVHS møde 2.11.2018

*Sven Erik Lind Jorsal*

*Seniorrådgiver*

*Afdeling for Veterinær Diagnostik og Beredskab*



# Lovgrundlag

## Bekendtgørelse af lov om lægemidler, LBK nr 99 af 16/01/2018

- § 7. Et lægemiddel må kun forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse (LMST eller EMA)
- § 11. Uanset bestemmelsen i § 7, stk. 1, kræves der ikke markedsføringstilladelse til følgende lægemidler:
- 2) Inaktiverede og ikkeinaktiverede immunologiske lægemidler til dyr fremstillet af patogene organismer og **antigener udvundet fra et dyr eller et husdyrhold og anvendt på samme sted** til behandling af dette dyr eller dette husdyrhold.
- § 30. Statens Serum Institut og **Veterinærinstituttet** ved Danmarks Tekniske Universitet kan efter anmodning **i særlige tilfælde og i begrænset mængde sælge eller udlevere sera, vacciner**, specifikke immunglobuliner og andre immunologiske testpræparater, **der ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse**. Lægemiddelstyrelsen skal underrettes om hvert salg eller udlevering.  
(“Ikke-registrerede vacciner” og autovacciner)

# Forskelle mellem autovacciner, IR-vacciner og vacciner med markedsføringstilladelse

- En vaccine med markedsføringstilladelse er undersøgt, dokumenteret og godkendt vedrørende produktionsbetingelser, sikkerhed og effekt.
  - Godkendelse kan være national (LMST) eller central i EU (EMA)
- "Ikke registrerede" vacciner kan på dispensation hjemtages af DTU Veterinærinstituttet i begrænset omfang, hvis der skønnes at være behov
  - Fx Streptovac, Flusure Pandemic m.fl.
- Autovacciner kan fremstilles på grundlag af bakterier isoleret fra en specifik besætning og anvendt i samme besætning eller "epidemiologiske enhed"
  - I DK kun dræbte bakterielle autovacciner (bakteriner)
  - Testet for sterilitet efter GMP procedurer
  - Ingen dokumentation for effekt
  - Ingen test for sikkerhed på dyr
  - Det anbefales at starte med at vaccinere et mindre antal dyr som "safety-test" i besætningen

# Lidt historik

- **Statens Veterinære Serumlaboratorium startede serum- og vaccineproduktion 1909**
  - Begrænset anvendelse af autovacciner, primært mod *S. hyicus*
  - Stor produktion af ødemsygeserum
  - Mindre produktion af serum mod salmonella og *E. coli* hos kalve
  
- **DTU Veterinærinstituttet ophørte med produktion af serum og autovacciner i 2009**
  - Baggrunden var krav om GMP-produktion fra Lægemiddelstyrelsen
  - Omkostninger til optimering af lokaler og udstyr ville blive op til 100.000 kr., hvilket var en urealistisk investering i relation til forventet indtjening
  
- **Kontrakt med Vaxxinova om produktion siden 2010**
  - Mere end halvering af priser 2015
  - Fuld GMP-produktion ikke mulig, kun enkelte undtagelser:
    - Fx flere vacciner under produktion samtidigt
  - Kun autovacciner til produktionsdyr
  - Kun på bakterier, hvortil der ikke findes godkendte kommercielle vacciner

# Personale på DTU Vet som er involveret i autovacciner



**Anne Mette Majfred**  
Qualified Person



**Sven Erik Lind Jorsal**  
Veterinærkonsulent



**Anne Bruun**  
Forsknings- og økonomikoordinator, QP  
Sekretær



**Gitte Larsen**  
Specialkonsulent, Dyrlæge

# Personale hos Dianova

## som arbejder med lager og distribution



**Pia Strandvad**  
Distributionsleder/QA-manager  
3588 5017 - Mobil 9351 1881  
piast@dianova.dk



**Alice Dalsø**  
Ekspedition, vacciner  
+45 3588 5009  
alida@dianova.dk



**Mette Guldbæk**  
Farmakonom  
+45 3588 5004  
metgu@dianova.dk



**Marie-Louise Little**  
Adm. direktør  
Mobil: 2594 2616  
marili@dianova.dk

2 studentermedhjælpere: Sophie Holm Jørgensen og Mikkel Baden

# Procedurer for fremstilling

## Hvordan starter en sag?

1. Obduktion af grise på laboratoriet i Kjellerup, Evt. USK-pattegris
2. Specifik bakterie isoleres og identificeres, typisk ved gentagne indsendelser
3. Der findes ingen markedsførte vacciner, som indeholder den specifikke bakterie
4. Dyrlægen overvejer autovacciner
5. Dyrlægen kontakter evt. DTU Vet (Sv. E. Jorsal) for aftale
6. Dyrlægen sender en recept til Dianova
7. Dyrlægen beder Kjellerup-lab. om at sende isolat(er) til DTU Vet

## Bestillingsseddel autovaccine

Dyrlæge/praksis (stempel)

Dyrlægens autorisationsnr. \_\_\_\_\_ VD-praksis nr. \_\_\_\_\_

Dyrlægens underskrift \_\_\_\_\_ Dato \_\_\_\_\_

### Vacciner & Sera

Varenr.	Varenavn	Pakningstørrelse	Antal pakker

### Leveringsbetingelser

Varen leveres på onsdage og fredage

- Ved ordre over kr. 5.000,00 fragtfrit til én leveringsadresse
- Ved ordre under kr. 5.000,00 pålægges fragt på kr. 200,00
- Ordre pålægges et ekspeditionsgebyr på kr. 35,00.

### Levering og betaling (udfyldes, hvis bestillingen skal leveres til og betales af besætnings ejer)

Besætnings(ejer), navn \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

CHR. nr. \_\_\_\_\_ Kundenr. \_\_\_\_\_

Mobil + fastnet tlf. (begge SKAL oplyses) \_\_\_\_\_

Dato og underskrift (besætnings(ejer)) \_\_\_\_\_

Bestil på [ordre@dianova.dk](mailto:ordre@dianova.dk) eller fax 3588 5001



# Procedurer for fremstilling

## Hvad sker der på DTU Vet?

1. Isolat(er) modtages på agarplade(r)
2. Identifikation ved MALDI-TOF og journalisering
3. Isolat gemmes på frys og registreres i fryse-databasen
4. Isolat sendes som agarstik til Vaxxinova
5. QP sender bestilling til Vaxxinova iht. recept fra dyrlæge og DTU-sagsnr.
6. 6-8 uger senere modtages vaccinen med køletransport hos Dianova
7. QP tjekker vaccine, følgeseddel og batchdokumentation og udfærdiger DTU-Vets frigivelsesdokument. Alle dokumenter arkiveres elektronisk
8. Vaccinen sendes med Hattings køletransport til besætningen
9. Dianova fakturerer til kunden

# Procedurer for fremstilling

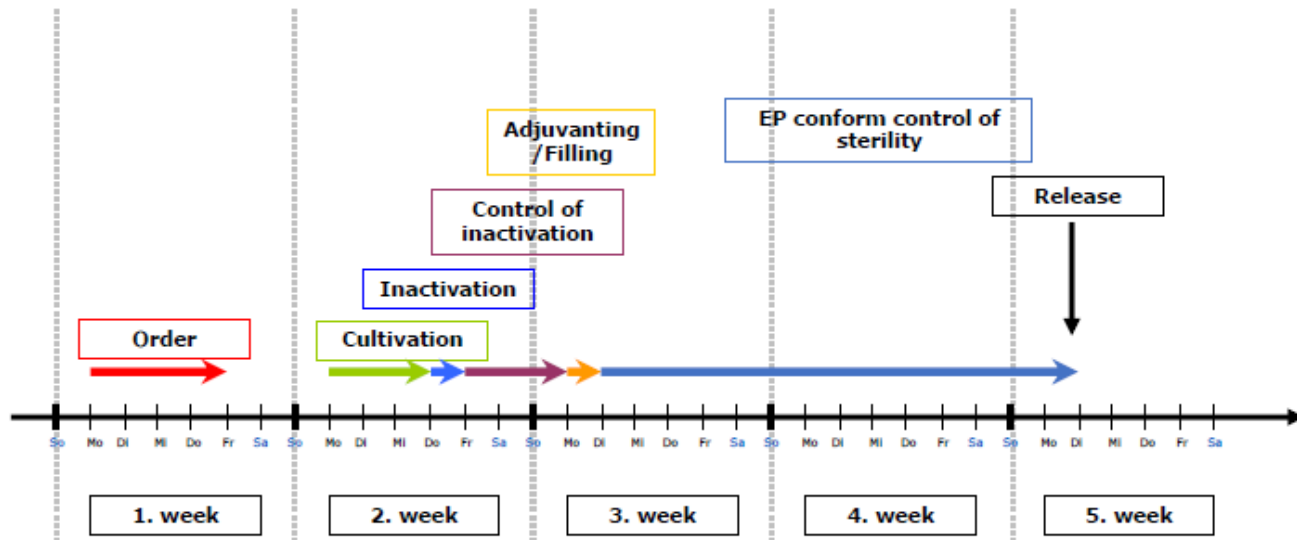
## Hvad sker der hos Vaxxinova?

1. Vaxxinova bekræfter modtagelse af isolat(er)
2. og sender ordrebekræftelse til godkendelse hos QP på DTU-Vet
3. Isolat identificeres igen ved MALDI\_TOF
4. Isolat journaliseres og gemmes på frys
5. Isolat opformeres til autovaccine fremstilling
6. Autovaccine kvalitetstjekkes mht. styrke, sterilitet m.v.
7. Autovaccine godkendes og sendes med køletransport til Dianova
8. Der sendes batchdokumentation til QP hos DTU Vet

# Vaxxinoa, vaccineproduktion i Cuxhaven



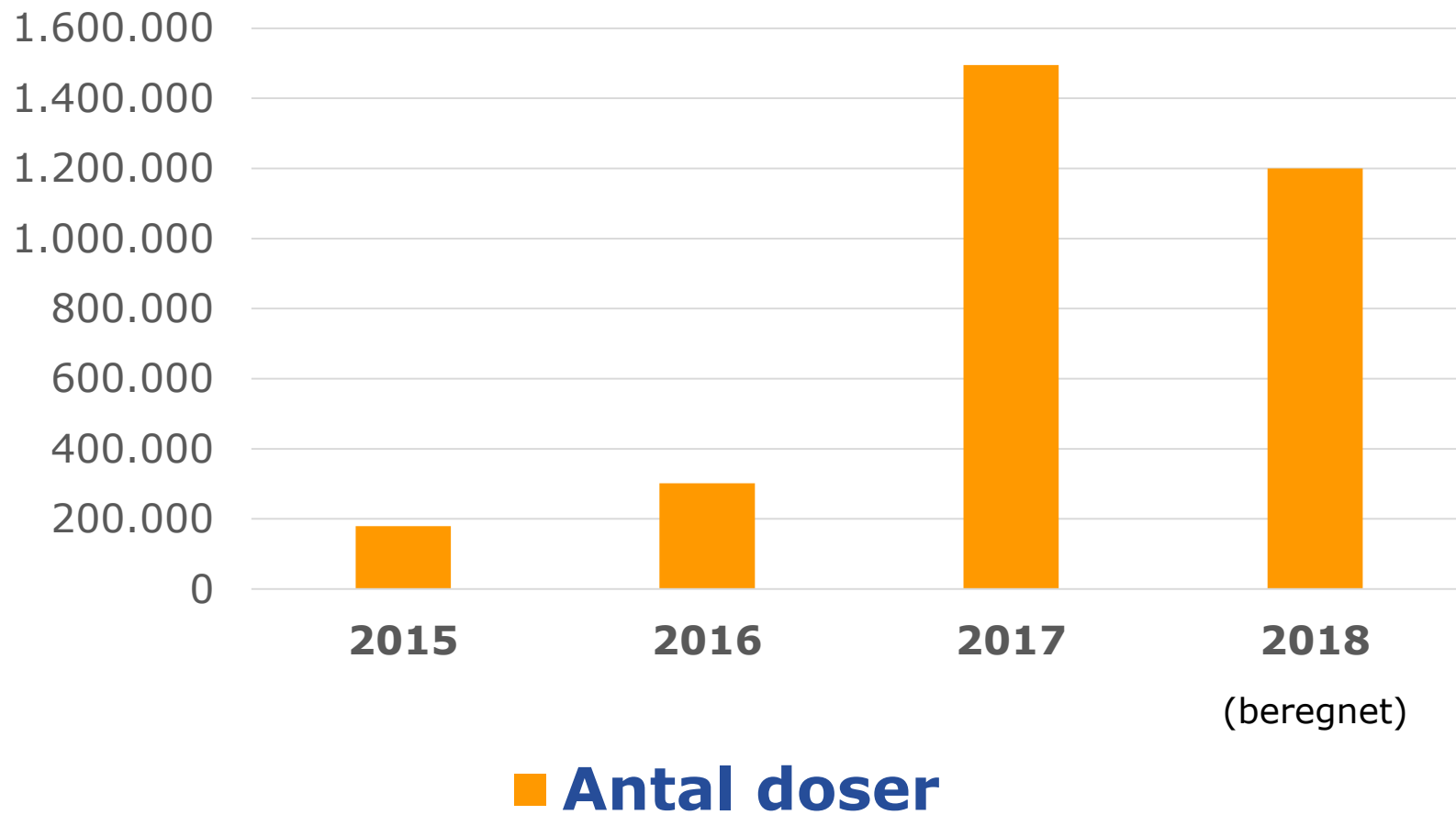
# Production – timeline: quality and safety take time



# Transport fra Vaxxinoa til Dianova



# Salg af autovacciner til svin 2015-2018



# Antal bestillinger med diverse agens

jan. 2017 - sept. 2018

Bakterie	Antal
<i>Streptococcus suis</i>	48
<i>Haemophilus parasuis</i>	28
Non-hæm. <i>E. coli</i>	23
<i>Strept. dysg. subsp. equisimilis</i>	18
<i>Clostridium perfringens</i>	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	8
<i>Staphylococcus hyicus</i>	5
<i>Pasteurella multocida</i>	3
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3

**23 dyrlæger, 115 recepter, 56 CHR**

# Dyrlægers erfaringer

Mail til 15 dyrlæger medio oktober, svar fra 10

- **Generelle erfaringer med autovacciner:**
  - Effekt:
  - Er priser OK:
  - Er levering OK:
  - Andet:
- **Erfaringer vedrørende specifikke autovacciner:**
  - *E. coli*:
  - *H. parasuis*:
  - *S. Hyicus*:
  - *S. suis*:
  - *Strept. dysgal. subsp. equisimilis*:
  - Polyvalente autovacciner:



# Dyrlægers erfaringer

## pris og levering

<b>Priser:</b>	<b>OK</b>	<b>For dyrt</b>	<b>Ikke svaret</b>
	4	3*	3

**\*: Billigere i udlandet**

<b>Levering:</b>	<b>OK</b>	<b>For lang</b>	<b>Ikke svaret</b>
	5	5*	-

**\*: Service OK, men der går for lang tid fra isolat til vaccine er klar**

# Dyrlægers erfaringer

Effekt med forskellige agens

NB: 10 svar ud af 15

<b>Agens</b>	<b>God</b>	<b>?</b>	<b>Tvivlsom/ Ingen</b>
<i>E. coli</i>	2		
<i>H. parasuis</i>	5	1	
<i>S. suis</i>	5	2	1
<i>S. hyicus</i>	4		
<i>S. dysgalact.</i>	1		3
Multivalent	2		3
Øresår			1
Diarre			1

# Konklusioner

- **Autovacciner kan være et relevant supplement til godkendte vacciner**
  - Evt. et alternativ til antibiotikabehandling (OUA-produktion)
  
- **Priser er OK til vaccination af søer**
  - Ikke relevant til vaccination af grise
  
- **Leveringstid fra beslutning til leverance er lang**
  - (6-8 uger, undtagelsesvis længere)
  
- **Levering gennem DTU-Vet/Vaxxinova/Dianova**
  - Sikrer overblik og kvalitet
  - GMP/GDP-procedurer i alle led med få undtagelser hos Vaxxinova
  - LMST foretager inspektion af DTU-Vet (GMP) og Dianova (GDP)
  - Både LMST og FVST er overordnet ansvarlige myndigheder for ordningen
  - DTU stopper aktiviteten senest med udgangen af 2019 !

Tak for opmærksomheden

Spørgsmål?

