

Klinisk utprøving av vaksiner til fisk

Hva regnes ikke som klinisk utprøving av fiskevaksiner?

Definisjonen av klinisk utprøving omfatter ikke karforsøk, og normalt ikke minimerdforsøk, utført på forskningsstasjoner med tillatelse til å drive forsøk med fisk, med mindre forsøksfisken i slike undersøkelser senere skal benyttes til matproduksjon. Forsøk der utsett av vaksinert fisk i minimerd ved forskningsstasjoner kan tenkes å medføre miljømessige konsekvenser (for eksempel levende vaksine uten markedsføringstillatelse i Norge), omfattes likevel av definisjonen.

I tvilstilfeller avgjør Statens legemiddelverk om et forsøk skal regnes som klinisk utprøving eller laboratorieforsøk.

Omfang av den kliniske utprøvingen

Antall anlegg/lokalteter som tenkes inkludert, og antall fisk som skal vaksineres, skal begrunnes. Forsøket skal ikke ha større omfang enn det som er nødvendig for (med rimelig sannsynlighet) å få tilstrekkelig dokumentasjon.

Produsenten bør argumentere for valg av lokaliteter, og det er en forutsetning at lokalitetene har en historisk bakgrunn med forekomst av den eller de sykdommer som det er spesielt viktig å få effektdokumentasjon for.

Krav til dokumentasjon

Vaksiner uten markedsføringstillatelse i Norge

Del II: Farmasøytisk dokumentasjon

IIA Sammensetning

1. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning av vaksinen skal angis.
2. Emballasje
Emballasjetype, materiale og spesifikasjoner skal foreligge.

Kortfattet oversikt over farmasøytisk utvikling.

IIB Framstilling av ferdig vaksine

Flytskjema med in-prosess kontroller. Beskrivelse av hvert trinn i produksjonsprosessen. Validering der det er relevant.

IIC Produksjon og kontroll av innholdsstoffer

Oversikt over alle komponenter som inngår i produksjonen.

1. Råvarer der det eksisterer farmakopèmonografi.
2. Råvarer uten farmakopèmonografi.

3. Råvarer av biologisk opprinnelse.
 - 3.1 For råvarer av animalsk opprinnelse: [Se gjeldende retningslinjer for TSE](#)
 - 3.2 Beskrivelse av master seed og working seed og kontrolltester utført på disse.
 - 3.3 For rekombinant framstilte komponenter: Se punkt 2.1.6 Immunologicals, Notice to applicants vol.6B.
4. Sammensetning av medier, produksjon og steriliseringsmetode.

IID Kontroll av produksjonen

Beskrivelse av tester med krav til resultat (grenser). Validering der dette er relevant.

IIE Kontroll av ferdig vaksine

Beskrivelse av tester med krav til resultat. Batchresultater fra den /de aktuelle utprøvningsbatcher.

IIF Holdbarhet og oppbevaringsbetingelser

Stabilitetsdata som foreligger skal sendes inn. Det må foreligge plan for oppfølgende stabilitetsstudier med beskrivelse av de parametre som skal testes med krav til spesifikasjoner. Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet må angis for de aktuelle utprøvningsbatcher.

Del III: Dokumentasjon av sikkerhet

- Testbatch(er) bør inneholde maksimum antigen-titer. Unntak må begrunnes.
- Sikkerhet for vaksinen skal være testet ved administrasjon av den anbefalt dosering og det dobbelte av den anbefalt dosering. Unntak må begrunnes.
- Andre sikkerhetsstudier skal være utført når dette er relevant (for eksempel vaksinens effekter på reproduksjon eller immunologiske funksjoner)

Del IV: Dokumentasjon av effekt

- Effekt under laboratorieforhold skal være dokumentert (smitteforsøk) for alle målarter som skal inngå i den kliniske utprøvningsbatchen, og for alle sykdommer som vaksinen skal beskytte mot. Unntak må begrunnes.
- Potencytest skal være utført for alle batcher som benyttes i utprøvningsbatchen. Unntak må begrunnes.
- Testebatch(er) bør inneholde minimum antigen-titer. Unntak må begrunnes.

Vedrørende design og gjennomføring

Bruk av normale produksjonsbatcher til feltforsøk er akseptabelt, men det bør i så fall foreligge tilstrekkelig dokumentasjon av sikkerhet og effekt under laboratorieforhold med batcher som inneholder henholdsvis maksimum og minimum antigen-titer.

Det er ønskelig at fisk fra samme leverandør (samme opprinnelse/settefiskanlegg) brukes i alle vaksinegrupper innen hvert anlegg. Det anbefales at fisken merkes i henhold til vaksinegruppe og overføres til samme merd i sjøen. Parallele grupper er ønskelig.

Dersom det er flere leverandører, må fisk fra hver leverandør allokeres både til test- og kontrollgrupper.

I tillegg til bruk av positive kontrollgrupper, bør det vurderes om det er hensiktsmessig å inkludere kontrollvaksine(r) som mangler et eller flere antigener i forhold til testvaksinen (negative kontrollgrupper).

Når feltforsøket inkluderer undersøkelser av serologisk respons, er det ønskelig med bruk av en uvaksinert (liten) kontrollgruppe som ved forsøkstart er seronegativ med hensyn på de antigener som omfattes av feltforsøket. Dette vil indikere om en eventuell immunrespons i vaksinert fisk er forårsaket av vaksinen eller kontakt med de aktuelle antigener i miljøet. Kontrollgruppen vil også fungere som en indikasjon på smittepress.

Vurdering av sikkerhet under feltforhold

Sikkerhet av vaksinen vurderes ut fra:

- daglig fiskedødelighet
 - etter vaksinerings
 - etter utsetting i sjø
- bivirkninger
- produksjonsparametre
 - for eksempel daglig tilvekst.

Sammenvoksninger vurderes i samsvar med Speilbergs skala minst 3 ganger etter vaksinerings. Den siste vurderingen gjøres på slaktemoden fisk. Produksjonsparametre vurderes regelmessig.

Statistisk analyse av forsøksresultatene bør utføres.

Vurdering av effekt under feltforhold

Effekt under feltforhold vurderes ut fra den beskyttelsesgrad som oppnås med den aktuelle vaksine under naturlig smittepress. Fisken observeres gjennom hele produksjonssyklus, normalt en periode på ett år. Dødelighet i fiskegruppene som inngår i utprøvingen registreres daglig. Ved dødelighet og/eller atferdsforandringer eller kliniske symptomer, skal årsaken til dette undersøkes. Eventuelle sykdomsdiagnoser som stilles ut fra klinikk/patologi skal verifiseres dersom dette er mulig.

Serologiske undersøkelser før og etter vaksineringsen, for alle antigener som produktet beskytter mot bør inngå i utprøvningen. Prøveuttak utføres med passende mellomrom i minimum 6 måneder etter vaksineringsen

Statistisk analyse av forsøksresultatene bør utføres.

Relevante dokumenter

[Guideline on the design of studies to evaluate the safety and efficacy of fish vaccines](#)