

Projektleder KU/SSI	Anette Boklund (KU)
Projektgruppe	Lars E. Larsen, Yuan Liang, Carsten Thure Kirkeby, Charlotte Hjulsager (SSI)
Fagfællebedømmer	
Kontaktperson i FVST	Sten Mortensen; Lone Thing Mortensen, Tenna Jensen, Hanne M Hansen, Emil Nygaard Pedersen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
07-02-2024	15-05-2024	21.5.2024	1

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2024-14-119-01140	061-0382/23-3680	24/00864

Besvarelse vedr.

▸ Vurdering af scenarier for forebyggende HPAI-vaccination i Danmark

Resumé

Siden 2020 har der i hver sæson været et stort antal udbrud af fugleinfluenza i fjerkræ og fugle i fangenskab både i Danmark og i resten af Europa. Problemet forventes at fortsætte fremover, da fugleinfluenzavirus nu spredes året rundt i vilde fugle. Vacciner er under udvikling og godkendelse til at vaccinere fjerkræpopulationer i Europa for at forebygge nye store epidemier. I den forbindelse har DK-VET fra Fødevarestyrelsen (FVST) modtaget en bestilling vedrørende vaccinationsprogrammer og tilhørende overvågningsprogrammer for Kalkuner, Avlsfjerkræ (høns), Slagteænder, samt udegående Æglæggere.

Ud fra litteraturen og med afsæt i en tidligere bestilling (2022-14-81-18441), er vacciner identificeret, der af DK-VET vurderes at være relevante for brug til forebyggende vaccination af dansk fjerkræ mod infektion med HPAIV. For hver af de fire angivne scenarier blev vaccinerne type, effekt, sikkerhed, applikationsudfordringer, samt transmissionsmulighed til afkom beskrevet. Efterfølgende blev en række anbefalinger til vaccinationsprogrammer og overvågningsprogrammer beskrevet, herunder vaccinationsfrekvens, foreslåede kombinationer af vacciner, overvågningsstikprøver og prøvningsfrekvens.

For **kalkuner** foreslår DK-VET at benytte en prime-boost strategi, der involverer priming med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., når kalkunerne er daggamle, og derefter en boost med enten Volvac B.E.S.T. AI+ND eller Vaxigen Flu-H5N8, når kalkunerne er 36 dage gamle.

For **slagteænder** anbefaler DK-VET at benytte en prime-boost strategi med to gange Volvac B.E.S.T. AI+ND. Denne vaccinationsstrategi følger det franske vaccinationprogram for andeproduktionen i 2023-24 sæsonen. Vaccinationstidspunktet kan variere alt efter andeart (f.eks. enten efter dag 10 efterfulgt af booster 18 dage senere eller på dag 1 efterfulgt af booster 28 dage senere som i Frankrig).

For **udegående æglæggere** og **avlsfjerkræ** anbefaler DK-VET at vaccinere med en heterolog prime-boost strategi, der involverer en priming med en virusvektorvaccine og derefter en boost med en inaktiveret eller subunitvaccine. Da både æglæggere og avlsfjerkræ har en relativ lang levealder, forslås det at give to booster vaccinationer. Boostervaccinen forslås at være enten en inaktiveret vaccine eller en anden

subunitvaccine, der gives når hønerne er 28 dage gamle og igen når de er 16 uger gamle, hvor hønerne typisk bliver vaccineret i forbindelse med flytning til produktionsbesætningen.

For **tidlig detektion** af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger med høns, ænder eller kalkuner foreslås en skærpet passiv overvågning, der inkluderer alle vaccinerede besætninger som består af en ugentlig repræsentativ prøvning af op til 5 døde fugle, kombineret med en aktiv overvågning, der består af en månedlig klinisk undersøgelse og virologisk undersøgelse af svælgsvabere fra 60 levende fugle.

Ved **omsætning af dyr** fra vaccinerede besætninger skal der foretages en klinisk undersøgelse og udtages prøver til virologisk tests af 20-60 dyr afhængig af scenariet. Endvidere foreslår DK-VET, at der foretages vurdering af vaccinationseffektiviteten i alle vaccinerede besætninger selvom dette ikke er et krav.

DK-VET har også vurderet **sandsynligheden for udbrud per scenarie og effekten af vaccination på denne**. I uvaccinerede besætninger blev det estimeret at en epidemi vil bryde ud hvis en smittet fugl kommer ind i besætningen i >90% af tilfældene for kalkuner, i 95% af tilfældene for ænder og i 75-80% af tilfældene for høns. Ved vaccination af kalkuner viser modellerne at en epidemi kan bryde ud i 70-80% af tilfældene (Vectormune AI) og 30-95% af tilfældene (Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.). For vaccinerede ænder ændres sandsynligheden for udbrud til 0-100% (Volvac B.E.S.T. AI+ND), og for vaccinerede høns til 10-100% (Vectormune AI scenarierne kunne gå ned til nul smittede, men ikke alle scenarier).

Generelt viser analyserne, at **vaccination ikke forhindrer smitte med fugleinfluenza, men kan nedsætte risikoen for spredning**. Dette betyder eksplicit at tiltag som nedsætter eksponering for virus som skærpet ekstern smittebeskyttelse, herunder indelukning, også vil bidrage til at nedsætte risikoen for smitte til vaccinerede besætninger.

Indholdsfortegnelse

1 Baggrund, relevans og perspektiv	4
2 Metode, data m.m.	5
3 Litteraturstudie	6
3.1 Identifikation af vacciner, der vurderes relevante for brug i Danmark.....	6
3.1.1 Subunitvacciner (Volvac B.E.S.T. AI+ND)	6
3.1.2 Vektorvacciner (Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., Vectormune AI og Innovax-ND-H5).....	7
3.1.3 Replikonvacciner (H5-SRV)	7
3.2 Vacciner af relevans for kalkuner	7
3.2.2 Vectormune AI.....	8
3.3 Vacciner af relevans for slagteænder	8
3.3.1 Volvac B.E.S.T. AI+ND	8
3.3.2 H5-SRV	8
3.4 Vacciner af relevans for udegående æglæggere og avlsfjerkræ	9
3.4.1 Volvac B.E.S.T. AI+ND	9
3.4.2 Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.	9
3.4.3 Vectormune AI.....	9
4 Simulerede scenarier af vaccineffektivitet	9
4.1 Kalkuner	11
4.2 Slagteænder.....	14
4.3 Udegående æglæggere og avlsfjerkræ.....	17
5 Forslag til vaccinationsprogrammer	20
6 Forslag til overvågningsprogrammer	20
6.1 Tidlig detektion af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger med høns, ænder eller kalkuner	21
6.2 Omsætning af vaccinerede dyr og deres produkter	21
6.3 Vurdering af vaccinationseffektiviteten	22
7 Diskussion	22
7.1 Identifikation af vacciner, der vurderes relevante for brug i Danmark.....	22
7.2 Sandsynligheden for udbrud med og uden vaccination.....	23
7.3 Forslag til vaccinationsprogrammer	23
7.4 Forslag til overvågningsprogrammer.....	23
8 Konklusion	25
Referencer	26

1 Baggrund, relevans og perspektiv

Bestilling

Siden 2020 har der i hver sæson været et stort antal udbrud af fugleinfluenza i fjerkræ og fugle i fangenskab både i Danmark og i resten af Europa. Problemet forventes at fortsætte fremover, da fugleinfluenza virus nu spredes året rundt i vilde fugle. Vacciner er under udvikling og godkendelse til at vaccinere fjerkræpopulationer i Europa for at forebygge nye store epidemier. Vacciner, som foreslås i vaccinationsprogrammer, skal være under registrering i EMA eller være registreret i et andet EU land. Vaccinerne skal dertil kunne anvendes indenfor rammerne af forordning (EU) 2023/361 om brug af visse veterinærlægemidler til forebyggelse og bekæmpelse af visse listeopførte sygdomme. Forordningen åbner for forebyggende vaccination af fjerkræ og fugle i fangenskab mod fugleinfluenza. I forordningen er der fastsat bestemmelser for forebyggende anvendelse af vaccination mod visse listeopførte sygdomme, herunder højpatogen fugleinfluenza. Bestemmelserne fastsætter bl.a. hvilke typer vacciner, der må bruges, den skærpede overvågning af de vaccinerede dyr, samt restriktioner på omsætning af vaccinerede dyr og deres produkter. Det er en forudsætning, at der skal være mulighed for gennem tests at differentiere mellem vaccinstammer og de virusstammer, der er udbredt i populationen af fugle. På den måde kan de vaccinerede dyr overvåges, og det vil være muligt at se, om den testede fugl kun er vaccineret, om den er smittet med en anden virusstamme eller begge dele. Såfremt der påvises virus i vaccineret fjerkræ, vil de normale regler for bekæmpelse af fugleinfluenza skulle anvende, dvs. der vil blive oprettet restriktionszoner, dyrene skal aflives, og besætningen skal rengøres og desinficeres, inden der kan indsættes dyr igen efter en særlig procedure. På baggrund af mange udbrud af fugleinfluenza blandt ænder igennem flere år, har Frankrig d. 1. oktober 2023 startet et nationalt vaccinationsprogram for andesektoren med en vaccine, som lever op til forordningens krav, og som er godkendt nationalt i Frankrig. Det må forventes, at det europæiske lægemiddelagentur (EMA) i 2024 godkender flere nye fugleinfluenza vacciner til det europæiske marked, som således også bliver tilgængelige for markedsføring i Danmark. Enhver forebyggende vaccination i en medlemsstat kan dog først begynde, når medlemsstaten har foretaget en vurdering, der støtter denne beslutning jf. artikel 5 i forordning (EU) 2023/361, og har udarbejdet en national vaccinationsplan, der er blevet forelagt EU-Kommissionen og de øvrige medlemsstater.

I den forbindelse har DK-VET fra Fødevarestyrelsen (FVST) modtaget en bestilling vedrørende vaccinationsprogrammer og tilhørende overvågningsprogrammer i en række scenarier:

- Kalkuner
- Avlsfjerkræ (høns)
- Slagteænder
- Udegående æglæggere

For hvert scenarie bedes om output data som gør det muligt efterfølgende at beregne omkostningerne for vaccinations- og overvågningsprogrammerne per måned, per produktionscyklus og per år. DK-VET bedes vurdere *sandsynligheden for udbrud per scenarie* samt *effekten af vaccination* på reduktionen i sandsynligheden for udbrud per scenarie. I produktioner, hvor det er relevant, vurderes om vaccination kan reducere risikoen for udbrud, hvis indeluknings- og overdækningskrav bortfalder. DK-VET anmodes også om, så vidt det er muligt, at beskrive *vaccinernes type, effekt, sikkerhed, applikationsudfordringer, transmissionsmulighed til afkom* mv. ved brug i de ovenstående scenarier.

2 Metode, data m.m.

Ud fra litteraturen og med afsæt i en tidligere bestilling (2022-14-81-18441) er vacciner identificeret, der af arbejdsgruppen vurderes at være relevante for brug til forebyggende vaccination af dansk fjerkræ mod infektion med HPAIV. For hver af de fire angivne produktioner blev vaccinerens type, effekt, sikkerhed, applikationsudfordringer, samt transmissionsmulighed til afkom beskrevet (**Afsnit 3: Litteraturstudie**). En eksisterende within-flock spredningsmodel (Kirkeby et al., 2024) blev udvidet til simulering af vaccination ved inddragelse af vaccinationsparametre identificeret for de udvalgte vacciner, baseret på beskrivelsen af disse i litteraturen og anden tilgængelig information fra litteraturstudiet (**Afsnit 4: Simulerede scenarier af vaccineeffektivitet**). Vaccination er modelleret simpelt ved at vaccinerens effekt er holdt stabil over tid, så evt. booster-vaccination eller faldende immunitet er ikke modelleret. Dette er gjort for at kunne inddrage så meget data som muligt. Modellen blev brugt til at sammenligne antallet af smittede individer i flokken, hvornår epidemien i flokken forventes at toppe, og den totale varighed af epidemien, hhv. uden og med vaccination. Output fra modellen kan bruges til at sammenligne overvågningsstrategier. Alle simulerede udbrud blev startet med at en enkelt fugl var inficeret, svarende til at en udefra kommende inficeret fugl landede i en besætning med 10,000 dyr på den første dag, eller at en af dyrene i flokken blev inficeret. Risikoen for at et udbrud gik i gang i besætningen blev derefter simuleret ved at se på om det inficerede individ satte en smittekæde i gang, og det blev estimeret, hvor mange dyr, der blev smittet. Modellen er stokastisk, det vil sige, at for hver iteration (gentagelse) trækkes en transmissionsrate for den pågældende art ved smitte med HPAI baseret på fordelingen af estimerede transmissionsrater fra litteraturen (Kirkeby & Ward 2022). Der er ikke simuleret forskel på virus subtyper, men brugt input fra alle tilgængelige litteraturestimer med højpatogen fugleinfluenza for den simulerede fjerkræart. For høns er der ikke skelnet mellem udegående æglæggere og avlsfjerkræ, og det antages at alle dyrene har lige stor sandsynlighed for daglig kontakt med hinanden. Varigheden af infektion, med og uden vaccination, blev baseret på EFSA (**2024, Tabel 3**), og blev dermed ikke differentieret for vaccintype. Varigheden af det infektiøse stadie for kalkuner og ænder var hhv. 4 og 5 dage for både uvaccinerede og vaccinerede, mens det for høns var 3 dage for uvaccinerede dyr og 5 dage for vaccinerede, uanset vaccine, baseret på EFSA rapporten, tabel 3 (2024). For. Der blev simuleret en daglig baggrunds dødelighed på 0.07% for kalkuner, 0.04% for ænder og 0.02% for høns (EFSA et al., 2024). Dødelighed ved infektion med højpatogen fugleinfluenza blev baseret på analysen af Vergne et al, 2020, der fandt en case-fatality rate for ænder på 70%. Dette estimat blev i modellen også brugt for høns og kalkuner, da der ikke var data til rådighed for høns og kalkuner. Den daglige dødelighed ved infektion for alle scenarier blev justeret, således at en dødelighed beskrevet i litteraturen som 85% i modellen svarer til, at der var 15% levende fugle tilbage efter eksempelvis 4 dage, hvis varigheden af infektioner i den simulerede art var 4 dage. Det blev i modellen antaget, at dyr, som døde af fugleinfluenza kunne smitte i 1 dag, svarende til at døde fugle fjernes dagen efter de dør. Vaccineeffektiviteten blev modelleret som en procentvis nedgang i transmissionsraten i forhold til den pågældende transmissionsrate, som blev brugt i hvert scenarie (trukket fra fordelingen fra litteraturestimer som beskrevet ovenfor). På baggrund af litteraturstudierne vedr. vacciner, blev *best case*, *worst case* og *middel* estimer for hhv. overlevelse (ved challenge efter vaccination) og vaccineeffektivitet udpeget. Ved at kombinere de tre estimer for dødelighed med de tre estimer for vaccineeffektivitet, blev der skabt 9 scenarier for hver art og vaccine, som blev modelleret, for at belyse hele parameterrummet (**Tabel 2**). Alle simuleringer blev kørt i 200 dage i 100 iterationer (gentagelser, tidligere bestemt ved convergence analyse). Der er ikke taget hensyn til at studierne af de forskellige vacciner er foretaget på dyr med forskellig alder. Efterfølgende blev en række mulige vaccinationsprogrammer (**Afsnit 5: Forslag til vaccinationsprogrammer**) og overvågningsprogrammer (**Afsnit 6: Forslag til overvågningsprogrammer**) beskrevet, herunder vaccinationsfrekvens, foreslåede kombinationer af vacciner, overvågningsstikprøver og –frekvens.

3 Litteraturstudie

3.1 Identifikation af vacciner, der vurderes relevante for brug i Danmark

Ikke levende (inaktiverede) virusvacciner mod fugleinfluenza er de mest hyppige på markedet. Der har de seneste år været et større fokus på vaccinstrategier med vektorvacciner og replikonvacciner som ikke betragtes som levende vacciner, da der ikke dannes infektiøst virus. I felten er flere af disse vacciner blevet undersøgt. Derudover har der været studier med modificeret, levende vacciner. Disse vurderes dog ikke til at være en mulighed til brug i felten, da der er en høj risiko for reassortering eller reversion af virulens og er ikke tilladt i henhold til EU forordningen (EU 2023/361). Baseret på litteraturundersøgelser er vaccinerne, der vurderes relevante for brug i Danmark, anført i **Tabel 1**. Ingen af vaccinerne er centralt godkendt til brug på det europæiske marked. Vacciner der vurderes at være effektive mod den nuværende cirkulerende clade 2.3.4.4b H5 HPAIV, og er udvalgt baseret på følgende kriterier:

- Vaccinen og vaccinationsmetoden skal være sikker og let at anvende
- Vaccinen skal effektivt kunne inducere beskyttelse mod H5 clade 2.3.4.4b HPAIV-udbrud og nedsætte transmission af HPAIV
- Det skal være muligt at differentiere mellem immuniteten induceret af vaccinen i forhold til en naturlig infektion, det vil sige det skal være en DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) vaccine

Der er i denne rapport blevet fokuseret på subunit, levende vektor -og replikon vacciner. Udover de enkelte vacciner, er heterolog prime-boost strategier som involverer flere forskellige vacciner og vaccineplatforme også blevet eksperimentelt undersøgt for disse typer af vacciner. Disse studier er beskrevet under hvert scenarie.

Tabel 1. Oversigt over relevante vacciner til brug i Danmark

Vaccineplatform	Vaccine	Virusstamme	Art(er)*	Estimeret vaccineeffektivitet**
Subunit	Volvac B.E.S.T. AI+ND (Boehringer Ingelheim)	Clade 2.3.2 H5N1 A/duck/China/E319-2/2003	Avlsfjerkræ Æglæggere Slagteænder	> 0.9 i kalkuner
Levende vektor	Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (Boehringer Ingelheim)	Clade 2.3.2 H5	Kalkuner Avlsfjerkræ Æglæggere	> 0.9
Levende vektor	Vectormune AI (CEVA)	Clade 2.2 H5N1 A/swan/Hungary/4999/2006	Kalkuner Avlsfjerkræ Æglæggere	> 0.9 i høns 0.5-0.8 i kalkuner
Levende vektor	Innovax-ND-H5 (MSD Animal Health)	-	Æglæggere Avlsfjerkræ	-
Replikon	H5-SRV (CEVA)	Clade 2.3.4.4b H5N1 A/duck/France/161108 h/2016	Slagteænder	> 0.9 i mulardænder

*Undersøgt i felten eller under eksperimentelle forhold

**Fra EFSA et al, 2023

3.1.1 Subunitvacciner (Volvac B.E.S.T. AI+ND)

Volvac B.E.S.T. AI+ND er en kommercielt tilgængelig subunit vaccine mod HPAIV H5. I denne vaccine er H5 genet fra clade 2.3.2 H5N1 A/duck/China/E319-2/2003 introduceret. Subunitvacciner er i stand til at stimulere et robust humoralt immunrespons. For Volvac B.E.S.T. AI+ND vaccinen bliver H5-proteinet udtrykt i baculovirus ekspressionsystem, og derefter oprenset. Vaccinen administreres ved subkutan injektion. Fordelen ved denne platform er, at vaccinen relativt simpelt kan blive opdateret ved at ændre HA-genet til produktion af proteinerne, hvis nye HPAIV-varianter, som en udrullet vaccine ikke beskytter imod, begynder at cirkulerer. I to studier, Kandeil et al, 2018, og Sultan et al, 2019, blev påvirkningen af

maternelle antistoffer på vaccineeffektiviteten også undersøgt. Begge studier viste, at maternelle antistoffer ikke har en stor indflydelse på immuniteten induceret af vaccinen. Der er derudover ikke blevet rapporteret om betydelige bivirkninger ved brugen af denne vaccine.

3.1.2 Vektorvacciner (Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., Vectormune AI og Innovax-ND-H5)

Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. er en vaccine som er baseret på en virusvektor, i dette tilfælde kalkunherpesvirus (HVT). Den specifikke stamme (FC-126) er almindeligt benyttet til vaccination mod *Marek's disease*. Vektorvacciner har typisk en bredere virkning end traditionelle inaktiverede vacciner. Dette skyldes, at vektorvacciner stimulerer både det humorale og cellulære immunrespons. I virusvektorvacciner placeres "inserts" ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i vektoren. I Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. mod aviær influenza anvendes HA-genet, og af hensyn til vaccins sikkerhed er kløvningsstedet for HA-genet blevet modificeret til at være monobasisk (dvs. lavpatogent). HA-genet der er indsat i Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. vaccinen er derudover blevet optimeret, så den er så bredt dækkende og repræsentativ for så mange H5 varianter som muligt. Vaccinen er en trivalent vaccine, der udover HA-genet også udtrykker VP2-genet for *infectious bursal disease virus* (IBDV). Der er ikke blevet rapporteret om betydelige bivirkninger ved brugen af denne vaccine.

Vectormune AI vaccine er ligeledes baseret på en kalkunherpesvirusvektor (FC-126) som *backbone* med et insert af HA-genet fra clade 2.2 H5N1 A/mute swan/Hungary/4999/2006, hvor kløvningsstedet for HA-genet er modificeret til at være monobasisk. Effektiviteten af denne vaccine er blevet grundigt undersøgt mod forskellige H5 HPAIV i både SPF og kommercielle æglæggende høner og slagtekyllinger.

Innovax-ND-H5 er også en vaccine baseret på en kalkunherpesvirusvektor. Den eksakte stamme eller hvilket H5-gen det udtrykker er endnu ikke blevet offentliggjort. Den 18. april 2024 afgav Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) en positiv udtalelse om udstedelse af markedsførings-tilladelse for Innovax-ND-H5 til brug i høns. På baggrund af dette er vaccinen nævnt i Tabel 1, men da der ikke er publicerede studier med denne vaccine, er vaccinen ikke taget i betragtning i besvarelsen.

Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., Vectormune AI og Innovax-ND-H5 administreres typisk ved subkutan injektion, når fjerkræene er daggamle, men kan også administreres *in ovo*. Der er ikke rapporteret om betydelige bivirkninger ved brugen af disse vacciner.

3.1.3 Replikonvacciner (H5-SRV)

H5-SRV-vaccinen er en RNA replikonvaccine, der udtrykker H5-proteinet fra clade 2.3.4.4b A/duck/France/161108h/2016 HPAIV. Dette gør det muligt ved RNA-amplifikation at producere mRNA til direkte og forbigående ekspression af aviær influenza hæmagglutinin H5-antigen. RNA vacciner er i stand til at inducere både et humoralt og cellulært immunrespons, og kan dermed inducere en bredere beskyttende effekt. Fordelen ved disse vacciner er også, at de hurtigt og effektivt kan blive opdateret. H5-SRV-vaccinen administreres ved intramuskulær injektion. Der er ikke blevet rapporteret om bivirkninger ved brugen af denne vaccine.

3.2 Vacciner af relevans for kalkuner

3.2.1 Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.

Denne vaccine er blevet testet i kalkuner mod clade 2.3.4.4b HPAIV i vaccinstudier udført i Italien med formålet at vurdere effektiviteten, alene eller i kombination med andre vacciner, til klinisk beskyttelse og reduktion af viral udskillelse (**Bilag, Tabel B1**). Daggamle kalkuner blev immuniseret med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. Ved dag 36 blev kalkunerne enten boostet med ExactVac DNA, Volvac B.E.S.T. AI+ND eller Vaxigen-Flu H5N8, eller forblev ikke-boostet. Derefter blev kalkunerne inficeret ved dag 50 eller dag 100 med en HPAIV stamme der er forskellige (heterolog) til vaccinstammen (clade 2.3.4.4b A/turkey/Italy/21VIR9520-3/2021). Ved challenge på dag 50 var enkeltvaccinerede kalkuner samt

grupperne, der blev boostet med Volvac B.E.S.T. AI+ND eller Vaxigen-Flu H5N8, 100% beskyttede mod HPAIV infektion, hvorimod boost med ExactVac DNA kun resulterede i 87,5% overlevelse. Alle vaccinstrategier var i stand til at nedsætte udskillelsen af virus i forhold til uvaccinerede kalkuner, mens kombinationen af Vaxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. og Volvac B.E.S.T. AI+ND havde den største effekt på virusudskillelse. Ved challenge på dag 100, var Vaxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. enkeltvaccinerede kalkuner bedst beskyttet mod infektion (17%, 1/6, blev inficeret), i forhold til de andre grupper.

3.2.2 Vectormune AI

Denne vaccine er blevet testet i kalkuner mod clade 2.3.4.4b HPAIV challenge i vaccinationsstudier udført i Italien med formålet at vurdere effektiviteten, alene eller i kombination med andre vacciner, til klinisk beskyttelse og reduktion af viral udskillelse (**Bilag, Tabel B2**). Daggamle kalkuner blev immuniseret med Vectormune AI. Ved dag 36 blev kalkunerne enten boostet med ExactVac DNA eller Vaxigen-Flu H5N8. Derefter blev kalkunerne inficeret ved dag 50 med en HPAIV stamme der var heterolog til vaccinen (clade 2.3.4.4b A/turkey/Italy/21VIR9520-3/2021). Immunisering med Vectormune AI alene reducerede signifikant udskillelsen af virus og inducerede 62,5% beskyttelse i kalkunerne, hvorimod en booster dosis med ExactVac DNA øgede andele af dyr, der var beskyttet, men dog ikke til 100%. Boost med Vaxigen-Flu H5N8 resulterede i 100% beskyttelse af alle kalkunerne. Blandt uvaccinerede kalkuner resulterede HPAIV-infektionen i 100% dødelighed.

3.3 Vacciner af relevans for slagteænder

3.3.1 Volvac B.E.S.T. AI+ND

D. 1. oktober 2023 initierede Frankrig et nationalt vaccinationsprogram for andesektoren med Volvac B.E.S.T. AI+ND vaccinen. I alt er ca. 64 mio. ænder fordelt over 2,700 besætninger blevet vaccineret mod HPAIV. Der har til dags dato (6. maj 2024) været 10 udbrud med HPAIV i Frankrig i 2023/2024 AIV-sæsonen. Til sammenligning var der på samme tidspunkt i 2022/2023 364 HPAIV-udbrud. Af de 10 udbrud var to vaccinerede berberis-andebesætninger, hvor én af besætningerne havde fået én vaccinedosis og den anden to doser.

Derudover er VOLVAC B.E.S.T. AI+ND vaccinen blevet undersøgt i et feltstudie udført i Frankrig (**Bilag, Tabel B3**). Ti dage gamle ællinger blev primet med vaccinen, og blev derefter boostet da de var 4 uger gamle, eller forblev uvaccinerede. Ved enten 7-ugers eller 11-ugers alderen blev ænderne inficeret med HPAIV (clade 2.3.4.4b H5N1 A/chicken/France/2107428/2021). Kliniske tegn blev kun observeret i uvaccinerede ænder efter challenge ved 7 uger. Ingen kliniske tegn blev observeret i uvaccinerede eller vaccinerede grupper ved challenge efter 11 uger. Serologisk opfølgning viste serokonversion efter boost, og derefter et fald i antistoftiteren fra 10-ugers alderen. Vaccinstrategien var effektiv til beskyttelse mod clade 2.3.4.4b HPAIV og reducerede også virusudskillelse både ved infektion ved 7-ugers og 11-ugers alderen i forhold til uvaccinerede ænder.

3.3.2 H5-SRV

H5-SRV vaccinen er blevet undersøgt i et feltstudie udført i Frankrig (**Bilag, Tabel B4**). Daggamle ællinger blev vaccineret. En gruppe blev derefter boostet med den samme vaccine da de var 4 uger gamle, og en anden forblev uvaccineret. Ved enten 7-ugers eller 11-ugers alderen blev ænderne inficeret med HPAIV (clade 2.3.4.4b H5N1 A/chicken/France/2107428/2021). Kliniske tegn blev kun observeret i uvaccinerede ænder efter challenge ved 7 uger. Ingen kliniske tegn blev observeret ved challenge efter 11 uger. Serologisk opfølgning viste serokonversion efter boost, og derefter et fald i antistoftiteren fra 10-ugers alderen. Vaccinstrategien var effektiv til beskyttelse mod HPAIV og reducerede også virusudskillelse både ved infektion ved 7-ugers og 11-ugers alderen i forhold til uvaccinerede ænder.

3.4 Vacciner af relevans for udegående æglæggere og avlsfjerkræ

3.4.1 *Volvac B.E.S.T. AI+ND*

Denne vaccine er blevet undersøgt i to eksperimentelle vaccinationsstudier (**Bilag, Tabel B5**). Ved et studie (Said et al, 2023) blev hønerne vaccineret ved 4-ugers alderen og inokuleret 4 uger senere med clade 2.3.4.4b H5N8 HPAIV (A/duck/Egypt/F13666A/2017), hvor alle vaccinerede høner overlevede til forskel for den uvaccinerede gruppe, hvor 100% døde efter challenge. En reduktion af virusudskillelse blev også observeret blandt vaccinerede høner, men den præcise andel af vaccinerede høner, der udskilte virus er ikke benævnt i artiklen.

Derimod blev der i det andet studie (Kandeil et al, 2018) observeret, at vaccinen beskyttede 80% af hønerne mod challenge med en anden variant af clade 2.3.4.4b H5N8 HPAIV (A/green winged teal/Egypt/871/2016). De resterende 20% udviste mildere kliniske tegn i forhold til uvaccinerede høner. 100% af de vaccinerede høner udskilte virus efter infektion.

3.4.2 *Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.*

De studier, der har undersøgt effekten af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., har under alle forsøgsop sæt resulteret i 100% overlevelse af alle vaccinerede høner efter infektion med HPAIV (**Bilag, Tabel B6**). Der er blevet undersøgt beskyttelse mod clade 2.2.1 H5N1, clade 2.3.4.4a H5N2 og clade 2.3.4.4b H5N1 HPAIV, . Denne vaccine var i stand til at inducere et bredt antistofrespons og beskyttede bredt mod challenge med HPAIV stammer, der er forskellige fra vaccinstammen. For alle studier blev der dog stadig observeret virusudskillelse fra vaccinerede høns. I et af studierne (Germeraad et al, 2023), udskilte 60% af vaccinerede høns virus. Under begge studier var der ingen vaccinerede høner, der udviste kliniske tegn efter infektion.

3.4.3 *Vectormune AI*

Vectormune AI er blevet undersøgt i mange eksperimentelle studier i høns (**Bilag, Tabel B7**). Mange af resultaterne er samlet i et review af Gardin et al, 2016, som viser, at vaccineeffektiviteten varierede alt efter challenge virus. Samlet set demonstrerede data, at vaccinen beskyttede mod flere forskellige clades af H5 HPAIV. Færre høns udskilte virus efter infektion med HPAIV, og overordnet var der også en reduktion i virusudskillelse fra de høns, der udskilte virus. I nogle af studierne udviste vaccinerede høner kliniske tegn efter challenge, dog var overlevelseshøjere for vaccinerede dyr i forhold til uvaccinerede. I to af studierne blev heterologe prime-boost strategier også undersøgt. Rauw et al, 2021, viste i deres studie, at prime-boost strategien (Vectormune AI efterfulgt af New Flu Kem H5N2 vaccine (CEVA)) resulterede i en højere mortalitet (20%) efter challenge end ved vaccination med Vectormune AI alene (0%), mens prime-boost-strategien på den anden side mindskede antallet af virusudskillende høner. I et andet studie (Bertran et al, 2017) blev en prime-boost strategi med Vectormune AI efterfulgt af en RNA-partikelvaccine RP-H5 (MSD Animal Health) undersøgt. Her var prime-boost strategien mere effektiv både i forhold til at nedbringe antallet af virusudskillende dyr og resulterede også i en lavere dødelighed i forhold til Vectormune AI-enkeltvaccinerede dyr. Dog var virusudskillelsen signifikant højere 4 dage efter infektion med HPAIV for prime-boost-vaccinerede høner i forhold til enkelt-vaccinerede høner.

4 Simulerede scenarier af vaccineeffektivitet

På baggrund af de indsamlede data (**Bilag**) har det været muligt at undersøge effekten af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., og Vectormune AI i høns og kalkuner, samt Volvac B.E.S.T. AI+ND i ænder, mens der for de øvrige kombinationer af vacciner og/eller produktionstyper manglede inputdata til modellen. For hver vaccine-scenarie er de ni kombinationer af vaccineparametrene overlevelseshøjere og vaccineeffekt angivet i tabel 3 (*best, worst* og middel effekt).

Tabel 2. Estimer for overlevelse og vaccineeffektivitet baseret på litteraturestimater, brugt i simuleringsmodellen. Der er ni kombinationer af overlevelse og vaccineeffektivitet for hver art og vaccine. Disse scenarier, som er kørt individuelt i simuleringsmodellen, er defineret ved at kombinere hhv. bedste, værste og middel for hvert estimat af hhv. overlevelse og vaccineeffektivitet.

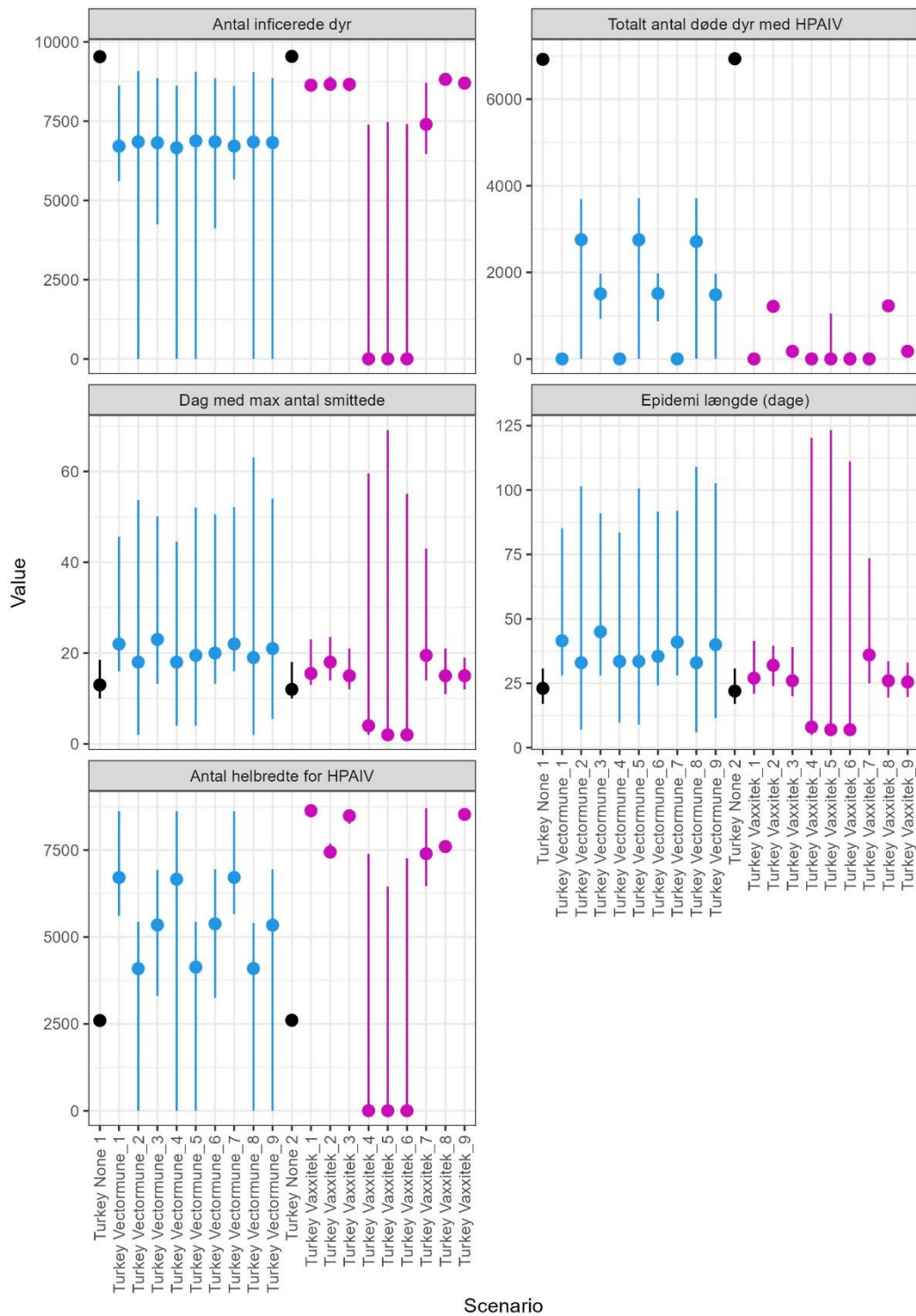
Art	Vaccine	Scenarie	Overlevelse (%) ¹	Gennembrudsinfektion (%) ²	Vaccineeffektivitet (%) ³
Kalkuner	Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.	1	100	66	34
		2	87,5	66	34
		3	98,2	66	34
		4	100	17	83
		5	87,5	17	83
		6	98,2	17	83
		7	100	38,7	61
		8	87,5	38,7	61
		9	98,2	38,7	61
Kalkuner	Vectormune AI	1	100	33	67
		2	62,5	33	67
		3	80,1	33	67
		4	100	33	67
		5	62,5	33	67
		6	80,1	33	67
		7	100	33	67
		8	62,5	33	67
		9	80,1	33	67
Ænder	Volvac B.E.S.T. AI+ND	1	100	100	0
		2	90	100	0
		3	98,3	100	0
		4	100	0	100
		5	90	0	100
		6	98,3	0	100
		7	100	42	58
		8	90	42	58
		9	98,3	42	58
Høns	Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.	1	100	60	40
		2	100	60	40
		3	100	60	40
		4	100	60	40
		5	100	60	40
		6	100	60	40
		7	100	60	40
		8	100	60	40
		9	100	60	40
Høns	Vectormune AI	1	100	100	0
		2	60	100	0
		3	87,4	100	0
		4	100	10	90
		5	60	10	90
		6	87,4	10	90
		7	100	56	44
		8	60	56	44
		9	87,4	56	44

¹Baseret på "Overlevelse efter challenge" fra tabeller vedr. de individuelle vacciner; ²Baseret på "Virusudskillelse" fra tabeller vedr. de individuelle vacciner; ³Beregnet som 1 - Gennembrudsinfektion

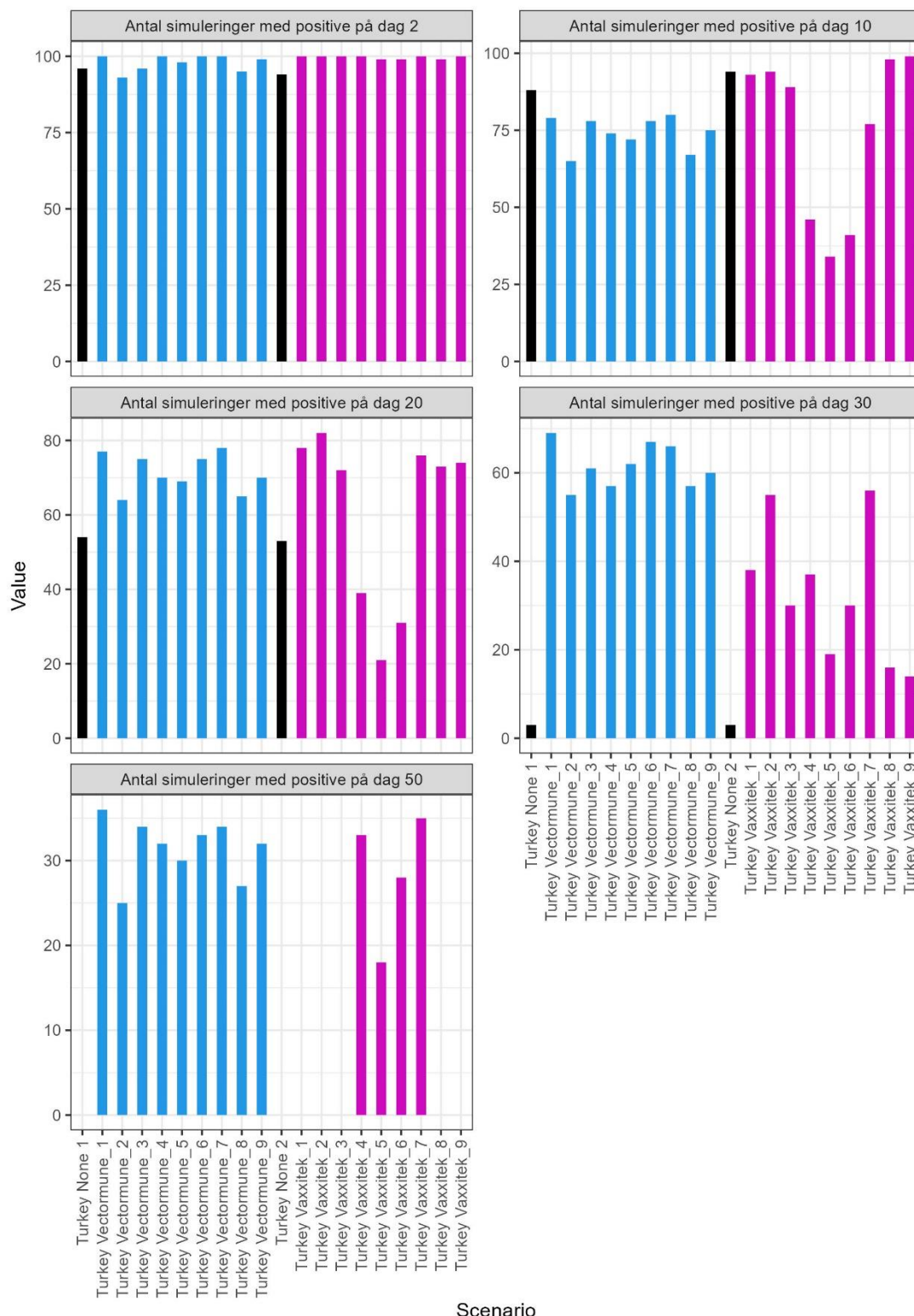
4.1 Kalkuner

Modellen estimerer såvel lavere morbiditet (andel smittede) som mortalitet (antal døde) blandt kalkuner i vaccinerede flokke (**Figur 1**). Dog reduceres morbiditeten ved brug af Vectormune AI generelt kun til ca. 70%, mens morbiditeten ved brug af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. i nogle scenarier blev reduceret til 0 og i andre til ca. 87%. For begge vacciner var der stor variation i modellens prædiktioner for de fleste scenarier. Dette afspejler den store variation i de estimerede input-parametre. Mortaliteten blev reduceret i alle vaccinationsscenarioer, fra ca. 65% i uvaccinerede til 0-30% i vaccinerede flokke. I scenarier med brug af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. blev mortaliteten overordnet prædikeret til at blive lavere (ofte tæt på 0), end i scenarier med brug af Vectormune AI.

Ved at se på om der stadig er mindst et positivt dyr i besætningen efter ti dage, kan vi se om der er brudt en epidemi ud i, da ti dage er mere end den maksimale længde af den latente periode, den infektiøse periode samt den dag hvor et inficeret dødt individ vurderes at ligge indtil det fjernes. Modellen estimerer, at i kalkunbesætninger vil epidemien i omkring 90% af iterationerne bryde ud i besætningen hvis der ikke er vaccineret (**Figur 2, øverst til højre**). Ved vaccination med Vectormune AI vil en epidemi bryde ud i omkring 70-80% af tilfældene, mens der ved vaccination med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. vil kunne ses en epidemi i 30-95% af tilfældene. Det er værd at bemærke at epidemien ofte persisterer længere i besætningen efter vaccination (**Figur 2, nederst**). Modellen prædikerer, at de fleste simulerede scenarier viser at epidemier dør ud hurtigere i kalkunflokkene vaccineret med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. end i kalkunflokkene vaccineret med Vectormune AI (**Figur 2**).



Figur 1. Resultater af modellsimuleringer i en fjerkræbesætning med 10,000 kalkuner. Punkter angiver median og de vertikale linjer angiver 95% fordelingen af resultaterne. Startende i øverste venstre hjørne angives; antal inficerede dyr med HPAIV; antal døde dyr af HPAIV; dag hvor epidemien toppes (max antal smittede); dag hvor epidemien ophører (epidemiens længde); samt antal helbrejtede dyr efter smitte med HPAIV (recovered). X-aksen angiver vaccinations-scenarier (**Tabel 2**, None = ingen vaccination).

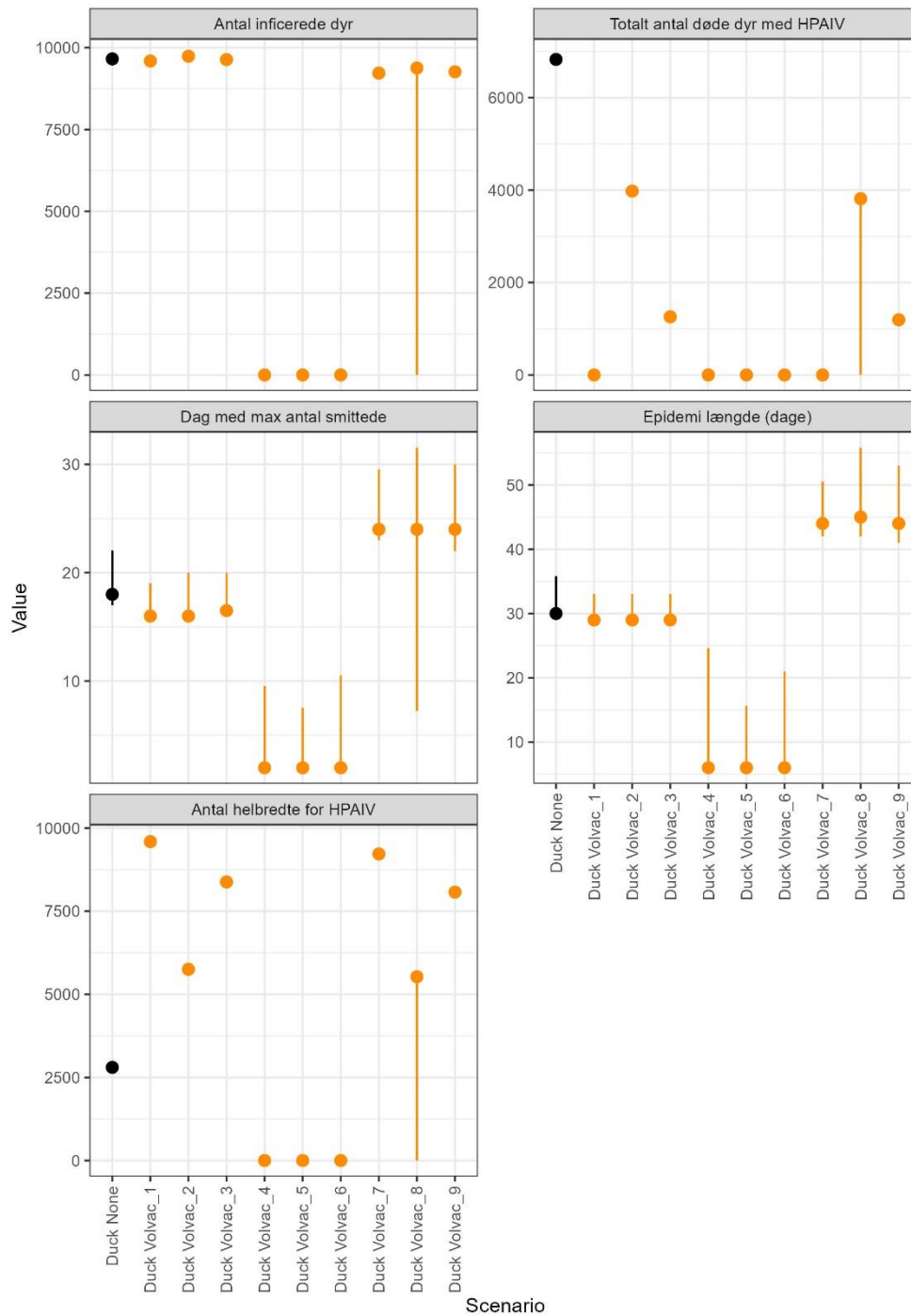


Figur 2. Modellsimuleringer af en fjerkræbesætning med 10,000 kalkuner. Søjlerne viser værdien for: Antal simuleringer hvor der var mindst én positiv fugl på dag 2, 10, 20, 30 og 50. X-aksen angiver vaccinations-scenarier (Tabel 2, None = ingen vaccination).

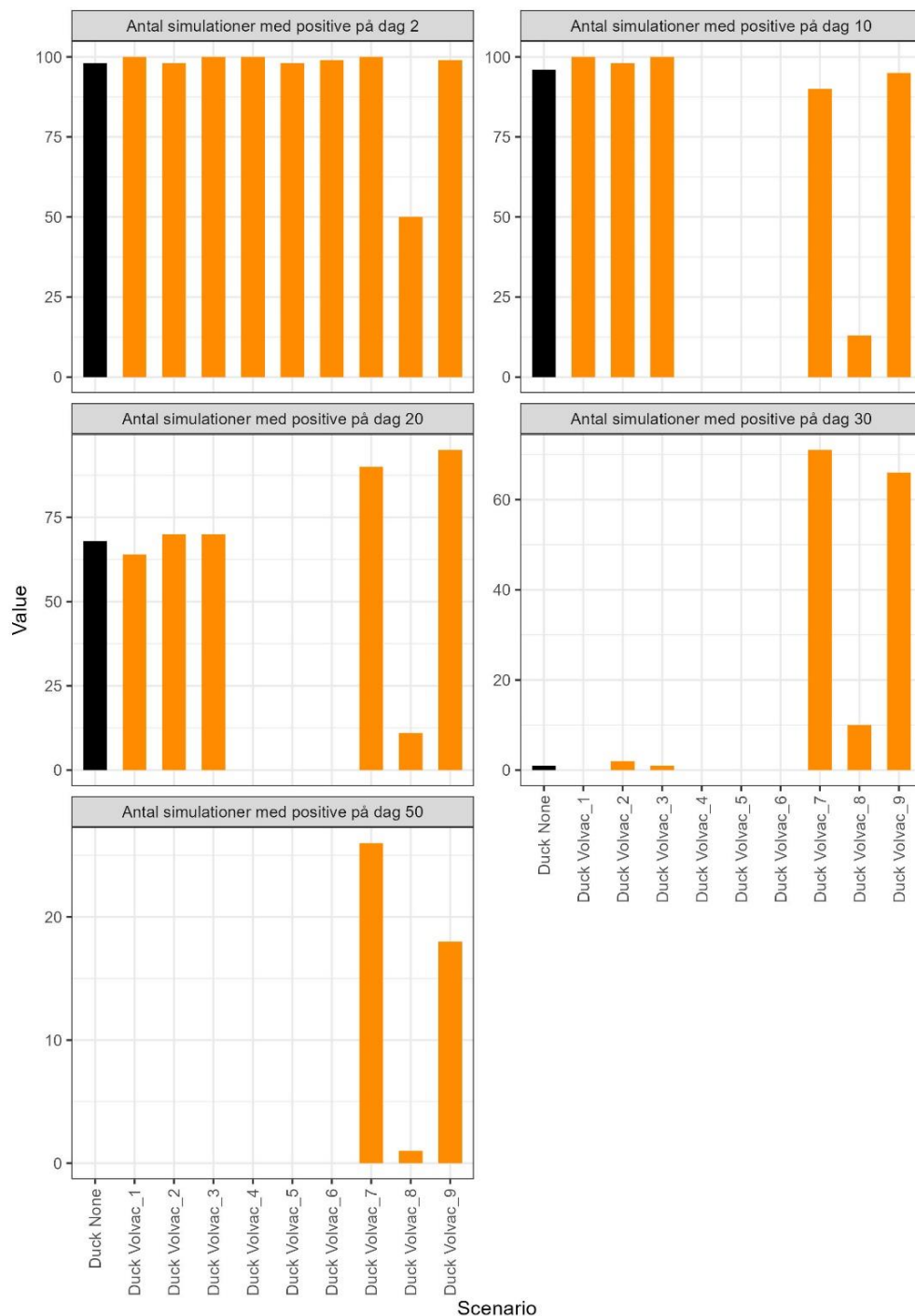
4.2 Slagteænder

Modellen estimerer lavere morbiditet for tre af de ni scenarier med vaccination med Volvac B.E.S.T. AI+ND i ænder. Morbiditeten reduceres fra omkring 65% uden vaccination til 0-40% med vaccination (**Figur 3**). For ænder var der også stor variation i modellens prædiktioner for de fleste scenarier, sfa. variation i input-parametre. Varigheden af et udbrud uden vaccination var omkring 30 dage, mens det med vaccination varierede fra 1 til 45 dage.

Som nævnt ovenfor ved kalkunerne kan vi se efter ti dage om en epidemi er startet i besætningen. For ænder vil en epidemi bryde ud i uvaccinerede besætninger i omkring 95% af tilfældene (**Figur 4, øverst til højre**). Ved vaccination med Volvac B.E.S.T. AI+ND vil en epidemi bryde ud i 0-100% af tilfældene, alt efter hvilket scenarie der modelleres. Modellen forudsiger, at epidemien uden vaccination hos ænder vil dø ud inden 30 dage i langt de fleste tilfælde, mens der ved vaccination kan forekomme både kortere (under 10 dage) og længere (over 50 dage) epidemier (**Figur 4, nederst**).



Figur 3. Resultater af modellsimuleringer i en fjerkræbesætning med 10,000 ænder. Punkter angiver median og de vertikale linjer angiver 95% fordelingen af resultaterne. Startende i øverste venstre hjørne angives; antal inficerede dyr med HPAIV; antal døde dyr af HPAIV; dag hvor epidemien toppes (max antal smittede); dag hvor epidemien ophører (epidemiens længde); samt antal helbrejdede dyr efter smitte med HPAIV (recovered). X-aksen angiver vaccinations-scenarier (**Tablet 2**, None = ingen vaccination).

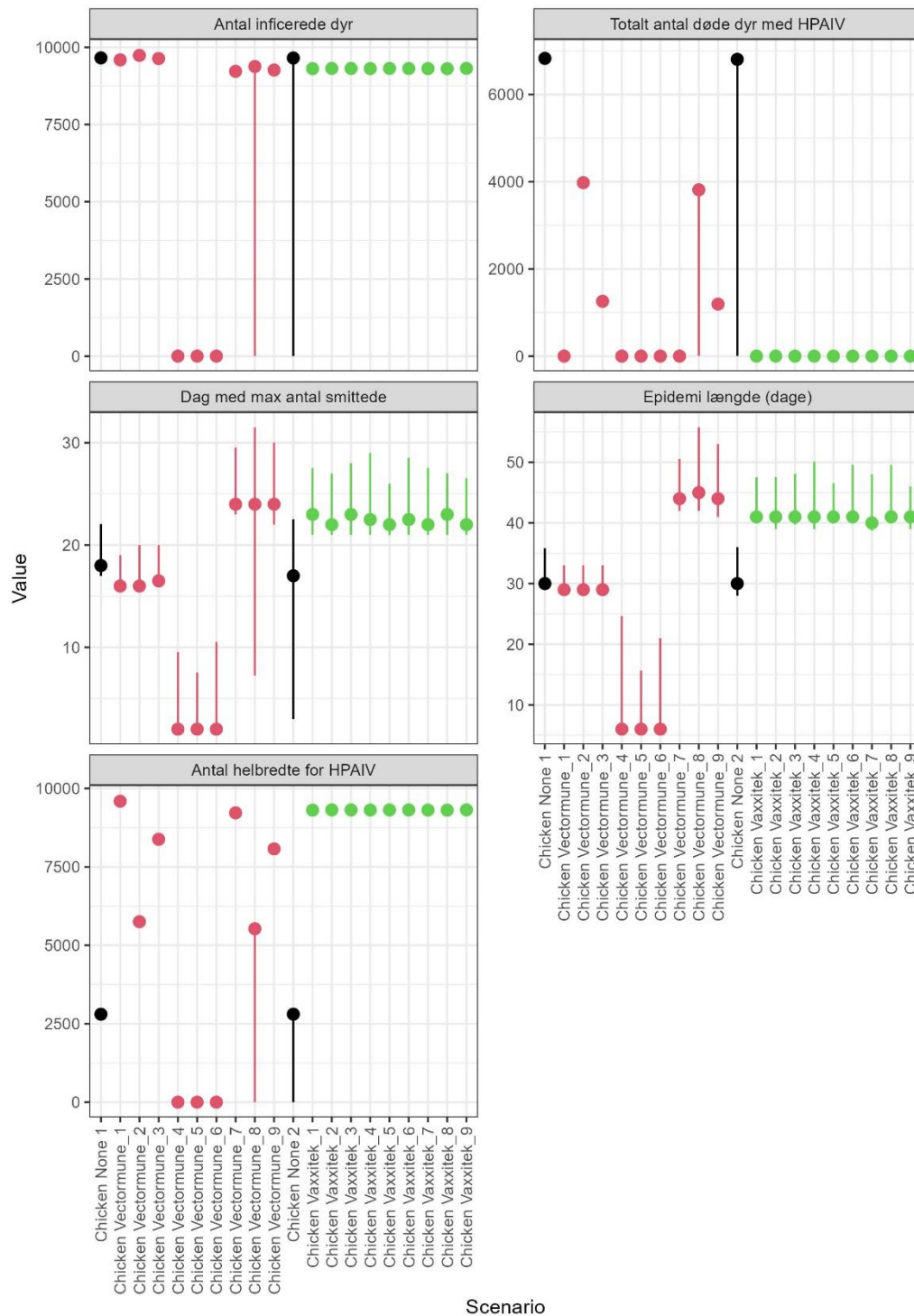


Figur 4. Modellsimuleringer af en fjerkræbesætning med 10,000 ænder. Søjlerne viser værdien for: Antal simuleringer hvor der var mindst én positiv fugl på dag 2, 10, 20, 30 og 50. X-aksen angiver vaccinations-scenarier (**Tablet 2**, None = ingen vaccination).

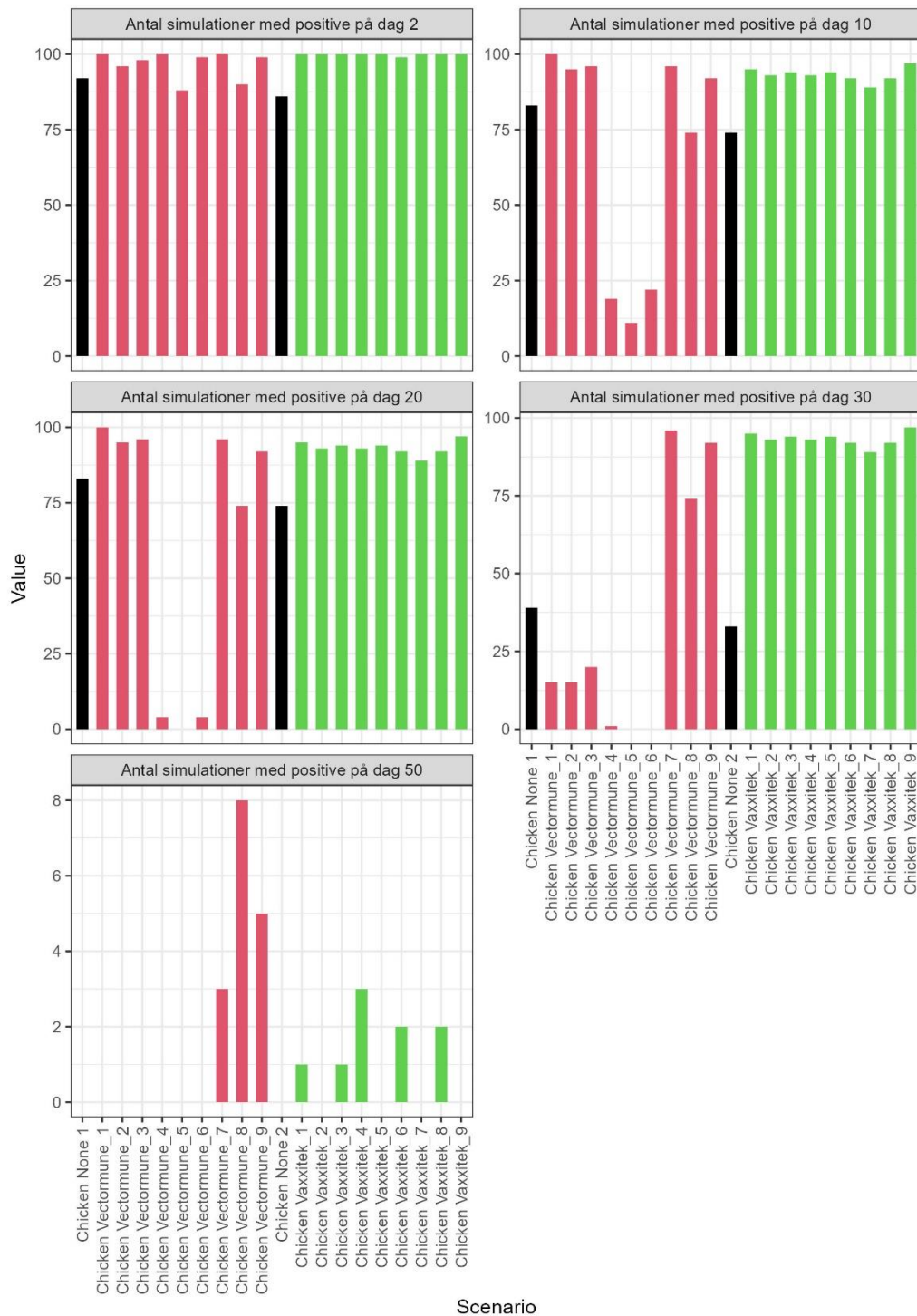
4.3 Udegående æglæggere og avlsfjerkræ

Modellen estimerer oftest en stort set uændret morbiditet (andel smittede) blandt høns i vaccinerede flokke sammenlignet med ikke vaccinerede flokke (**Figur 5**), men også ingen smittede høns i enkelte scenarier, der simulerer brug af Vectormune AI vaccinen. Modellen prædikerer, at mortaliteten ved brug af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. reduceres til 0 i alle scenarier, mens mortaliteten ved brug af Vectormune AI prædiktes at være mere varierende i de scenarier, hvor hønsene smittes, dvs. at mortaliteten i disse scenarier prædiktes fra 0-40%. For de scenarier, hvor en epidemi blev prædikeret i besætningen, blev halvdelen af scenarierne med brug af Vectormune AI prædikeret af lidt kortere varighed, end hvad modellen prædikter uden vaccination, mens den andel halvdel af scenarierne prædikterede lidt længere varighed, og alle scenarier med brug af Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. prædikterede lidt længere varighed af epidemierne (**Figur 5**).

Modellen estimerer, at i uvaccinerede hønsebesætninger vil der i 75-80% af tilfældene bryde en epidemi ud hvis en fugl bliver smittet i besætningen (**Figur 6, øverst til højre**). Ved vaccination med Vectormune AI prædikerer modellen at en epidemi vil bryde ud i 10-100% af tilfældene, og ved vaccination med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. i omkring 90% af tilfældene. Ofte persisterer epidemien længere i besætningen efter vaccination (**Figur 6, nederst**). Modellen prædikerer en stor variation i epidemiens længde, men for det meste længere for vaccinerede besætninger end uvaccinerede (**Figur 6**).



Figur 5. Resultater af modelsimuleringer i en fjerkræbesætning med 10,000 høns. Punkter angiver median og de vertikale linjer angiver 95% fordelingen af resultaterne. Startende i øverste venstre hjørne angives; antal inficerede dyr med HPAIV; dag hvor epidemien toppes (max antal smittede); dag hvor epidemien ophører (epidemiens længde); samt antal dyr helbrejdet efter smitte med HPAIV (recovered). X-aksen angiver vaccinations-scenarier (Tabel 2, None = ingen vaccination).



Figur 6. Resultater fra modelsimuleringer af en fjerkræbesætning med 10,000 høns. Søjlerne viser værdien for: Antal simuleringer hvor der var mindst én positiv fugl på dag 2, 10, 20, 30 og 50. X-aksen angiver vaccinations-scenarier (Tabel 2, None = ingen vaccination).

5 Forslag til vaccinationsprogrammer

Ud fra litteraturstudiet (**Afsnit 3**) samt simulerede scenarier af vaccineeffektivitet (**Afsnit 4**) har DK-VET foreslået vaccinationsprogrammer for de fire ønskede scenarier (**Tabel 3**).

Tabel 3: Forslag til vaccinationsprogram

Art/scenarie	Prime (alder)	Boost (alder)	Boost (alder)forslå
Kalkuner	Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (daggamle)	Vaxigen Flu-H5N8 (36 dage)	-
Slagteænder*	Volvac B.E.S.T. AI+ND (daggamle)	Volvac B.E.S.T. AI+ND (18-28 dage)	-
Avlsfjerkræ (høns)	Virusvektorvaccine (daggamle)	Inaktiveret- eller subunitvaccine (28 dage)	Inaktiveret- eller subunitvaccine (16 uger)
Udegående æglæggere	Virusvektorvaccine (daggamle)	Inaktiveret- eller subunitvaccine (28 dage)	Inaktiveret- eller subunitvaccine (16 uger)

*Vaccinationstidspunktet kan variere alt efter andeart (enten efter dag 10 efterfulgt af booster 18 dage senere eller på dag 1 efterfulgt af booster 28 dage senere)

For **kalkuner** foreslår DK-VET at benytte en prime-boost strategi, der involverer priming med Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A., når kalkunerne er daggamle, og derefter en boost med enten Volvac B.E.S.T. AI+ND eller Vaxigen Flu-H5N8, når kalkunerne er 36 dage gamle. Et studie undersøgte en prime-boost strategi involverende Vectormune AI med en boost af enten Volvac B.E.S.T. AI+ND eller ExactVac DNA (AgriLabs), hvor kalkunerne blev boostet på dag 21. Kalkunerne var ikke 100% beskyttede ved challenge med clade 2.3.4.4b HPAIV på dag 100 (EURL, upubliceret data), og ud fra de seneste studier foreslår EURL, at booste på dag 36. Selvom Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. alene var mest effektiv til at nedsætte virusudskillelse samtidig med at være 100% beskyttende efter challenge med HPAIV på dag 100 (**Bilag, Tabel B1**), anbefales det at tilføje en booster, da kalkunerne ellers ikke opnår en lige så effektiv nedsættelse af virusudskillelse ved challenge på dag 50. Da kalkuner slagtes når de er mellem 13-17 uger gamle, vurderer DK-VET det ikke nødvendigt med endnu en booster.

For **slagteænder** anbefaler DK-VET at benytte en prime-boost strategi med to gange Volvac B.E.S.T. AI+ND. Denne vaccinationsstrategi følger det franske vaccinationprogram for andeproduktionen i 2023-24 sæsonen. Vaccinationstidspunktet kan variere alt efter andeart (f.eks. enten efter dag 10 efterfulgt af booster 18 dage senere eller på dag 1 efterfulgt af booster 28 dage senere som i Fankrig).

Udegående æglæggere og avlsfjerkræ anbefaler DK-VET at vaccinerer med en heterolog prime-boost strategi, der involverer en priming med en virusvektorvaccine og derefter en boost med en inaktiveret- eller subunitvaccine. Da både æglæggere og avlsfjerkræ har en relativ lang levealder, forslås det at give to booster vaccinationer. Virusvektorvacciner kan ikke benyttes i en homolog prime-boost strategi, da der vil dannes et immunrespons mod vektoren, og boostervaccinen forslås derfor at være enten en inaktiveret vaccine eller en anden subunitvaccine, der gives når hønerne er 28 dage gamle og igen når de er 16 uger gamle, hvor hønerne typisk bliver vaccineret i forbindelse med flytning til produktionsbesætningen.

6 Forslag til overvågningsprogrammer

DK-VET har udarbejdet forslag til overvågningsprogrammer, der omfatter overvågning efter forebyggende vaccination af fjerkræ i kategorierne kalkuner, avlsfjerkræ (høns), slagteænder (ænder) og udegående æglæggere (høns). Overvågning af andre fugle i fangenskab og efter nødvaccination er ikke vurderet.

Overvågning af vaccinerede besætninger skal omfatte tidlig detektion af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger jf. EU 2023/361 bestående af både skærpet passiv overvågning og aktiv overvågning. Der må

som udgangspunkt ikke flyttes dyr og produkter ud af vaccinerede besætninger, men der kan dispenseres herfra, hvis den skærpede overvågning har vist, at der ikke er infektion med HPAIV i oprindelsesbesætninger og en række øvrige bestemmelser overholdes jf. EU 2320/361 bilag XIII.

De af DK-VET foreslåede metoder for hvert overvågningselement er beskrevet nedenfor. Det er angivet hvis disse afviger fra de overordnede rammer, der fremgår af EU 2023/361.

6.1 Tidlig detektion af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger med høns, ænder eller kalkuner

Metoder:

Skærpet passiv overvågning:

- Inkluderer alle vaccinerede besætninger, så længe der er vaccinerede fugle i besætningen.
- Består af en ugentlig repræsentativ prøvning af alle døde fugle, op til 5 stk. pr. epidemiologisk enhed:
 - Fra hver fugl udtages en svælg- eller trachealsvaber i besætningen. Disse pooler op til 5 svabere indenfor hver epidemiologiske enhed, og indsendes til NRL, hvor de testes virologisk.
 - Ved den virologiske test undersøges hver pool for influenza A virus med PCR (M-gene PCR).

Aktiv overvågning:

- Inkluderer alle vaccinerede besætninger, så længe der er vaccinerede fugle i besætningen.
- Består af følgende dele:
 - Månedlig klinisk undersøgelse, der indbefatter kontrol af virksomhedens produktions- og sundhedsfortegnelser i hver enkelt epidemiologisk enhed.
 - Månedlig virologisk undersøgelse af svælgsvabere fra 60 levende fugle pr. epidemiologisk enhed, der pooler ude i besætningen á 5 svabere indenfor den epidemiologiske enhed.
 - Ved den virologiske test undersøges hver pool for influenza A virus med PCR (M-gene PCR).

Ved påvisning af influenza A virus udføres udføres subtypning for H5/H7 subtype og ved påvisning af H5/H7 virus udføres pathotypning (LPAI/HPAI). Fuldgenomsekventering udføres bl.a. for analyse af om der er tale om en vaccine escape variant virus.

6.2 Omsætning af vaccinerede dyr og deres produkter

Metode:

- Klinisk undersøgelse jf. bestemmelserne i EU 2023/361.
- Laboratorieundersøgelser jf. bestemmelserne i EU 2023/361, ud over den skærpede overvågning beskrevet i 6.1:
 - Hvor virologisk test af på 20 fugle er specificeret foreslås virologisk test med PCR (M-gene PCR) på 4 pools á 5 svælgsvabere pr. epidemiologisk enhed.
 - I de tilfælde hvor stikprøvestørrelsen ikke er specificeret, foreslås virologisk test af 60 dyr, som vil give et konfidensniveau på 95 ved en prævalens på $\geq 5\%$. Den virologiske test foretages ved PCR test (M-gene PCR) af pools á 5 svælgsvabere pr. epidemiologisk enhed. Undersøgelserne kan erstattes af undersøgelse af tilsvarende prøver undersøgt med andet formål end omsætning, så længe eventuelle tidsfrister angivet i EU 2023/361 overholdes.

6.3 Vurdering af vaccinationseffektiviteten

DK-VET foreslår at der udføres en vurdering af vaccinationseffektiviteten i vaccinerede besætninger ved test af vaccinationsinduceret immunrespons jf. anbefaling fra EFSA (EFSA et al. 2024). Dette er ikke et krav jf. EU 2023/361.

Metode:

- Test af vaccinationsinduceret immunrespons ved serologisk test
 - Teststrategi:
 - Udføres én gang i alle vaccinerede besætninger, når de har afsluttet vaccinationsprogrammet.
 - Udføres på blodprøver udtaget fra ≥ 20 fugle (høns), ≥ 40 fugle (kalkuner), ≥ 50 fugle (ænder). Alternativt kan én månedlig virologisk prøvning (60 prøver) i den skærpede aktive overvågning til tidlig detektion af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger erstattes af blodprøver, som også anvendes til vurdering af vaccinationseffektivitet.
- Ved subunit-vaccine testes med H5-ELISA for immun respons mod vaccinen og med NP-ELISA for test af infektion med felt virus (DIVA-strategi).
- Ved vektorvaccine testes med H5-ELISA for immun respons mod vaccinen og med NP-ELISA for infektion med felt virus (DIVA-strategi). PCR for vektoren kan i princippet også anvendes, men vurderes på nuværende tidspunkt ikke at være relevant.
- Ved påvisning af antistoffer mod feltvirus kan virologisk test for at demonstrere frihed for cirkulerende felt virus foretages ved virologisk test af svaberprøver.

7 Diskussion

7.1 Identifikation af vacciner, der vurderes relevante for brug i Danmark

Baseret på litteraturundersøgelser, har DK-VET udvalgt de vacciner, som vurderes relevante at anvende i Danmark. Vurderingen er baseret på, at vaccinerne er sikre, lette at anvende, effektive, og kan indgå i en DIVA-strategi. Både Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. og Vectormune AI er HVT-baserede vektorvacciner. Ved anvendelse af vektorvacciner kan der dannes vektor-specifikt immunitet. Dermed kan der ved prime-boost-strategier med den samme vektorvaccine forekomme eksisterende vektor-immunitet, som forhindrer stimulering af immunitet mod HPAIV. Vaccinationsprogrammer bør derfor designes, sådan at kun én HVT-vaccine indgår. Ved udvælgelsen af relevante vacciner til HPAIV-vaccination, er der ikke taget højde for, om de ville kunne indgå i de nuværende vaccinationsprogrammer for kalkuner, slagteænder, avlsfjerkræ og æglæggere. I den forbindelse vil fx vektor-immunitetsproblematikken også kunne være relevant, da vacciner mod andre patogener også indeholder HVT-vektoren.

Maternelle antistoffer er antistoffer, som afkommet modtager fra moderen. Disse antistoffer er i stand til at give nyfødte en passiv immunitet, som beskytter mod infektioner i det tidlige livsstadie. Kyllinger modtager maternelle antistoffer fra moderdyret via æggeblommen og disse er til stede i 3-4 uger (Schijns et al, 2014). Disse antistoffer kan være et resultat af en naturlig infektion, men også vaccination. Hvis et vaccinationsprogram mod HPAIV bliver implementeret, er det ved udvælgelsen af vaccinerne dermed kritisk, at de maternelle antistoffer ikke forhindrer induktion af et effektivt og beskyttende immunrespons. Forskellige studier har vist at tilstedeværelsen af forskellige niveauer af maternelle antistoffer mod AIV ikke forhindrer immunitet at blive induceret i høner ved vaccination med HVT-baserede vacciner (Gardin et al, 2016), men at der kan være en langsommere indtræden af immunitet og dermed beskyttelse (Rauw

et al, 2020). Denne problemstilling vil være aktuell i avlsbesætninger når afkom af vaccinerede moderdyr selv indgår som avlsdyr.

7.2 Sandsynligheden for udbrud med og uden vaccination

Resultaterne for de modellerede scenarier med vaccination afspejler den store usikkerhed i parameterestimaterne i litteraturen. Der er derfor behov for flere indgående studier af vaccineres effekt. For nogle kombinationer af fjerkrætype og vaccine er der endnu meget få data til at basere modelleringen på. Derfor vil det være relevant at evaluere disse scenarier igen når der er kommet flere estimater, ligesom det vil være relevant at inkludere effekt af booster, samt effekten af dyrenes alder ved infektionstidspunktet. Derudover vil det være relevant at se på om nogle besætningstyper kan generaliseres så der kan modelleres med f.eks. heterogen opblanding mellem afsnit, eller variation i smitte efter den plads dyrene har til rådighed.

Effekten af indeluknings- og overdækningskrav er ikke kvantitativt analyseret, da der ikke foreligger data til dette, men som det fremgår af besvarelsen inducerer vaccination ikke komplet beskyttelse mod introduktion i fjerkræ flokke. Dette betyder, at selvom vaccination nedsætter risikoen for infektion vil den samlede risiko for at få udbrud stadig stige hvis eksponering for virus stiger og omvendt – falde hvis eksponeringen falder. Dette betyder eksplicit at tiltag som nedsætter eksponering for virus som skærpet ekstern smittebeskyttelse, herunder indelukning, alt andet lige vil nedsætte risikoen for smitte i både vaccinerede og ikke-vaccinerede besætninger.

7.3 Forslag til vaccinationsprogrammer

Udarbejdelse af forslag til et effektivt vaccinationsprogram vanskeliggøres af et begrænset datagrundlag, herunder at data fra en række nyere feltstudier med vacciner mod HPAIV ikke alle endnu er blevet offentliggjort, og af at der er flere vaccinationskombinationer, der endnu ikke er blevet undersøgt. Et godt vaccinationsprogram kræver omfattende data om effektiviteten og sikkerheden af hver enkelt vaccine, samt om hvordan forskellige vacciner interagerer med hinanden. Uden disse data kan det være svært at forudsige, hvilke kombinationer, der vil give optimal beskyttelse uden at forårsage en negativ effekt.

DK-VET har foreslået vaccinationsprogrammer for de fire ønskede scenarier baseret på litteraturundersøgelser samt simulerede scenarier af vaccineffektivitet. For kalkunerne blev vaccinationsprogrammet udarbejdet baseret på et eksperimentelt studie, som har vist sig at inducere et effektivt immunrespons og beskyttelse mod HPAIV. For slagteænderne er det samme program som den franske vaccinationskampagne blevet foreslået, da denne har vist sig at være sikker og effektiv blandt denne art, i hvert fald for den måde ænder holdes i Frankrig. For høns er der ud fra tilgængelige informationer ikke blevet udvalgt specifikke vacciner, men at det forslås at prime med en vektorvaccine og derefter to booster doser med en subunit eller inaktiveret vaccine.

Da der på nuværende tidspunkt er flere igangværende feltstudier med nyere og opdateret vacciner mod HPAIV, kan det være muligt, at mere optimale vaccinationsprogrammer i fremtiden kan foreslås, når resultaterne fra disse bliver offentliggjort.

7.4 Forslag til overvågningsprogrammer

Forslaget til overvågningsprogrammet til tidlig detektion af HPAIV infektion i vaccinerede besætninger med høns, ænder eller kalkuner (6.1), lever op til kravet til overvågning for cirkulerende virus i EU 2023/361. Der er valgt en ugentlig stikprøvestørrelse på 5 døde fugle til den skærpede passive overvågning baseret på EFSA's vurdering af kontrolforanstaltninger vedr. HPAI (EFSA et al. 2021) og EURL's bucket sampling protokol (EURL 2024).

Ifølge EU 2023/361 må dyr og produkter ikke flyttes ud af en vaccineret besætning, dog er en række undtagelses-/dispensationsmuligheder beskrevet. I nogle tilfælde indebærer dette test af prøver og forslag hertil er beskrevet (6.2). EFSA har vurderet forskellige strategier til at demonstrere frihed for HPAI i en vaccineret besætning og i det vaccinerede område for sikker flytning af vaccineret fjerkræ efter forebyggende vaccination på basis af simulerede scenarier i Holland, Frankrig og Italien (EFSA et al. 2024). EFSA anbefaler månedlig virologisk test af alle døde fugle op til 15 døde fugle kombineret med passiv overvågning i både vaccinerede og uvaccinerede flokke til at demonstrere frihed med >99% sikkerhed i høj-risiko zoner for HPAIV infektion. EFSA beregnede sandsynligheden for tidlig detektion af HPAIV infektion med den månedlige test til 92% for vaccinerede æglæggere i Holland, 74% for vaccinerede ænder i Frankrig og 93% for vaccinerede kalkuner i Italien. Ved at reducere intervallet mellem prøvetagninger til 14 eller 7 dage opnås en sandsynlighed for tidlig detektion af HPAIV på >98% i æglæggere og kalkuner, og 100% i ænder. EFSA anbefaler at reducere prøveudtagningsintervallet for at øge sensitiviteten for tidlig detektion. Disse alternative strategier til at demonstrere frihed og overvåge for tidlig detektion af HPAI infektion er ikke inddraget i DK-VET's forslag til overvågningsprogram da de bygger på data indsamlet i lande, der ikke har samme geografisk fordeling af besætninger og som har en samhandelsstruktur som er forskellig fra Danmark. F.eks. har der i Danmark været meget få sekundære udbrud, mens dette har været udbredt i f.eks. Frankrig. Hvis det besluttes at iværksætte et vaccinationsprogram i en eller flere fjerkræsegmenter i Danmark vil det i stedet være relevant at vurdere om overvågningsprogrammet kunne tilpasses ud fra en risikobaseret tilgang.

Ved fravær af viruscirkulation kan vaccinationseffektiviteten ikke vurderes direkte. Men niveauet af immunitet på besætningsniveau, som induceres af vaccination, kan vurderes ud fra andelen af målbare antistofpositive vaccinerede dyr. I DK-VET's forslag til overvågningsprogrammer efter forebyggende vaccination indgår derfor prøvetagning til vurdering af vaccinationseffektiviteten (6.3). Det er ikke et krav i følge EU 2023/361, men det anbefales også af EFSA (EFSA, 2024). Ved denne overvågning kan effekten af gennemførslen af vaccination vurderes, og med tiden vil data formodentlig kunne indgå i en vurdering af beskyttelsesprocenten. Det skal dog overvejes, om der skal stilles specifikke krav til andelen af antistofpositive dyr i stikprøven, og hvad en eventuel opfølgning skal være. I takt med at data fra flere HPAIV feltstudier bliver tilgængelige, vil designet til vurdering af vaccinationseffektiviteten formentlig kunne optimeres. For nuværende vurderer EFSA at en prævalens af immun-responderter på hhv. $\geq 73\%$ for høns, $\geq 92\%$ for kalkuner og $\geq 95\%$ for ænder er nødvendig for at opnå besætningsimmunitet (EFSA et al. 2024).

DK-VET foreslår at prøvningen udføres én gang i hver af de vaccinerede besætninger efter fuldførelse af vaccinationsprogrammet. Det kan være en fordel at målingen udføres på et specifikt tidspunkt i alle besætninger, idet resultaterne derved vil kunne anvendes til at opnå en indikation af beskyttelsesniveau, omend der for nuværende ikke er tilstrækkelig viden til at et sådant kan vurderes/fastslås. For bedst at kunne detektere andelen af fugle med et målbart immunrespons, skal prøverne udtages når det højeste immunrespons forventes. EFSA (EFSA et al. 2024) angiver, fx 21-28 dage efter primær eller booster vaccination, og hvis der kun anvendes vektorbaserede vacciner, at prøverne udtages mindst 4 uger efter vaccination, fx 4 uger i høns og 7 uger i kalkuner.

Serologiske analyser med NP-antistof ELISA er ikke specifikke for HPAIV eller for H5 virus, men vil teste positiv med infektion med alle AIV, så ved seropositive resultater mod feltvirus, fx, er muligheden for konfirmatorisk test og test for cirkulerende virus, at udføre virologisk test af svabere fra besætningen med PCR. Ved test af svælgsvabere fra 60 dyr i pools á 5 pr. epidemiologisk enhed kan opnås en sikkerhed på 95 % hvis prævalensen af cirkulerende virus er $\geq 5\%$. Den virologiske test foretages M-gene PCR. Ved påvisning af influenza A virus udføres H5/H7 subtypning (når dette regnes som en mistanke og skal håndteres akut, vil H5/H7 subtypning igangsattes samtidigt med M-gene PCR). Ved påvisning af H5/H7 virus udføres pathotypning med sekventering. Ved påvisning af virus udføres om muligt fuldgenomsekventering og virus isolation i embryonerede hønseæg.

Der indgår serologiske tests i de foreslåede programmer, som ikke er implementeret på det danske NRL pt., hvorfor NRL skal varsles i god tid inden implementering af vaccination, så de fornødne diagnostiske metoder kan valideres og implementeres inden brug. Hvilke tests der skal er behov for, afhænger af hvilke vacciner, der anvendes.

8 Konklusion

DK-VET har på baggrund af publiceret data, erfaringer fra Frankrig, EFSA-rapporter samt eksisterende EU forordningen skitseret vaccinationsprogrammer for fire produktionsformer: Kalkuner, avlsfjerkræ (høns), slagteænder, samt udegående æglæggere. DK-VET har også beskrevet forslag til overvågningsprogrammer i vaccinerede besætninger baseret delvist på modellering af forløbet af udbrud i vaccinerede besætninger. De foreslåede programmer lever op til de krav der er fastlagt i EU forordningen, samt følger principper beskrevet af EFSA og er sammenligneligt med de programmer, der har været praktiseret i ænder i Frankrig i 2023/24 AIV-sæsonen.

DK-VET har også vurderet *sandsynligheden for udbrud per scenarie og effekten af vaccination på denne*. I uvaccinerede besætninger blev det estimeret at en epidemi vil bryde ud hvis en smittet fugl kommer ind i besætningen i >90% af tilfældene for kalkuner, i 95% af tilfældene for ænder og i 75-80% af tilfældene for høns. Ved vaccination af kalkuner viser modellerne at en epidemi kan bryde ud i 70-80% af tilfældene (Vectormune AI) og 30-95% af tilfældene (Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.). For vaccinerede ænder ændres sandsynligheden for udbrud til 0-100% (Volvac B.E.S.T. AI+ND), og for vaccinerede høns til 10-100% (Vectormune AI scenarierne kunne gå ned til nul smittede, men ikke alle scenarier). Generelt viser analyserne at vaccination ikke forhindre introduktion, men kan nedsætte risikoen.

Referencer

Bertran K, Balzli C, Lee DH, Suarez DL, Kapczynski DR, Swayne DE. Protection of White Leghorn chickens by U.S. emergency H5 vaccination against clade 2.3.4.4 H5N2 high pathogenicity avian influenza virus. *Vaccine*. 2017 Nov 1;35(46):6336-6344.

Bertran K, Kassa A, Criado MF, Nuñez IA, Lee DH, Killmaster L, Sá E Silva M, Ross TM, Mebatsion T, Pritchard N, Swayne DE. Efficacy of recombinant Marek's disease virus vectored vaccines with computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) hemagglutinin insert against genetically diverse H5 high pathogenicity avian influenza viruses. *Vaccine*. 2021 Apr 1;39(14):1933-1942.

EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, Calistri P, Depner K, Drewe JA, Garin-Bastuji B, Gonzales Rojas JL, Schmidt CG, Herskin M, Michel V, Miranda Chueca MA, Pasquali P, Roberts HC, Sihvonen LH, Spoolder H, Stahl K, Calvo AV, Viltrop A, Winckler C, De Clercq K, Klement E, Stegeman JA, Gubbins S, Antoniou S-E, Broglia A, Van der Stede Y, Zancanaro G and Aznar I, 2021. Scientific Opinion on the assessment of the control measures of the category A diseases of Animal Health Law: Highly Pathogenic Avian Influenza. *EFSA Journal* 2021;19(1):6372, 78 pp.

EFSA Panel on Animal Health and Animal Welfare (AHAW), European Union Reference Laboratory for Avian Influenza; Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, Calistri P, Canali E, Drewe JA, Garin-Bastuji B, Gonzales Rojas JL, Gortázar C, Herskin M, Michel V, Miranda Chueca MÁ, Padalino B, Roberts HC, Spoolder H, Stahl K, Velarde A, Winckler C, Bastino E, Bortolami A, Guinat C, Harder T, Stegeman A, Terregino C, Aznar Asensio I, Mur L, Broglia A, Baldinelli F, Viltrop A. Vaccination of poultry against highly pathogenic avian influenza - part 1. Available vaccines and vaccination strategies. *EFSA J*. 2023 Oct 10;21(10):e08271.

EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Animal Welfare), European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E., Drewe, J. A., Garin-Bastuji, B., Gortázar, C., Herskin, M. S., Michel, V., Miranda Chueca, M. Á., Padalino, B., Roberts, H. C., Spoolder, H., Stahl, K., Velarde, A., ... Gonzales Rojas, J. L. (2024). Vaccination of poultry against highly pathogenic avian influenza – Part 2. Surveillance and mitigation measures. *EFSA J*. 2024, 22(4): e8755.

EU 2023/361. KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2023/361 af 28. november 2022 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/429 for så vidt angår regler om brug af visse veterinærlægemidler til forebyggelse og bekæmpelse af visse listeopførte sygdomme. 20.2.2023.

EURL 2024. Weekly pool sampling (“bucket sampling”) in poultry species that often do not manifest clinical signs when infected with HPAI. www.izsvenezie.com/documents/reference-laboratories/avian-influenza/diagnostic-protocols/weekly-pool-sampling-bucket-sampling.pdf, tilgået 19.05.2024.

Gardin Y, Palya V, Dorsey KM, El-Attrache J, Bonfante F, Wit Sd, Kapczynski D, Kilany WH, Rauw F, Steensels M, Soejoedono RD. Experimental and Field Results Regarding Immunity Induced by a Recombinant Turkey Herpesvirus H5 Vector Vaccine Against H5N1 and Other H5 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Challenges. *Avian Dis*. 2016 May;60(1 Suppl):232-7.

Germeraad E., Velkers F., Jong M., Gonzales J., de Wit J., Stegeman J., Beerens N. (2023). Transmissiestudie met vier vaccins tegen H5N1 hoogpathogeen vogelgriepvirus (clade 2.3.4.4b). Rapport. 1-56.

Grasland B., Schmitz A., Niqueux E., Busson R., Morin N., Guillemoto C., Orosco A., Souchaud F., Bougeard S., Briand FX., Martenot C., Cherbonnel M., Massin P., Rose N., Louboutin K., Pierre I., Amelot M., Delpont M., Pouvelle L., Soubies S., Keita A., Guérin J-L., Eterradosi N. (2023). Expérimentation de vaccination des canards mulards en élevage contre un virus influenza aviaire hautement pathogène A(H5N1) clade 2.3.4.4b. Rapport. 1-30.

IAHP 2024. Ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire. Februar 2024. OFFICIAL VACCINATION PLAN HIGHLY PATHOGENIC AVIAN INFLUENZA (HPAI) FACT SHEET 5 – POST-VACCINATION SURVEILLANCE. [IAHP- Fiche 5 - Surveillance REV2 EN.pdf](#)

Kandeil A., Sabir J., Abdelaal A., Mattar E., El-Taweel A., Sabir M., Khalil A., Webby R., Kayali G., Ali M. (2018). Efficacy of commercial vaccines against newly emerging avian influenza H5N8 virus in Egypt. Scientific Reports, 8, 9697.

Kapczynski DR, Pantin-Jackwood MJ, Spackman E, Chrzastek K, Suarez DL, Swayne DE. Homologous and heterologous antigenic matched vaccines containing different H5 hemagglutinins provide variable protection of chickens from the 2014 U.S. H5N8 and H5N2 clade 2.3.4.4 highly pathogenic avian influenza viruses. Vaccine. 2017 Nov 1;35(46):6345-6353.

Kilany W, Dauphin G, Selim A, Tripodi A, Samy M, Sobhy H, VonDobschuetz S, Safwat M, Saad M, Erfan A, Hassan M, Lubroth J, Jobre Y. Protection conferred by recombinant turkey herpesvirus avian influenza (rHVT-H5) vaccine in the rearing period in two commercial layer chicken breeds in Egypt. Avian Pathol. 2014;43(6):514-23.

Kirkeby C, & Ward MP (2022). A review of estimated transmission parameters for the spread of avian influenza viruses. Transboundary and Emerging Diseases, 69(6), 3238-3246.

Kirkeby C, Boklund A, Larsen LE, Ward MP. Are all avian influenza outbreaks in poultry the same? The predicted impact of poultry species and virus subtype. Zoonoses Public Health. 2024 May;71(3):314-323.

Kwon JH, Criado MF, Killmaster L, Ali MZ, Giasuddin M, Samad MA, Karim MR, Brum E, Hasan MZ, Lee DH, Spackman E, Swayne DE. Efficacy of two vaccines against recent emergent antigenic variants of clade 2.3.2.1a highly pathogenic avian influenza viruses in Bangladesh. Vaccine. 2021 May 18;39(21):2824-2832.

Rauw F, Palya V, Van Borm S, Welby S, Tatar-Kis T, Gardin Y, Dorsey KM, Aly MM, Hassan MK, Soliman MA, Lambrecht B, van den Berg T. Further evidence of antigenic drift and protective efficacy afforded by a recombinant HVT-H5 vaccine against challenge with two antigenically divergent Egyptian clade 2.2.1 HPAI H5N1 strains. Vaccine. 2011 Mar 21;29(14):2590-600.

Rauw F, Ngabirano E, Gardin Y, Palya V, Lambrecht B. Effectiveness of a Simultaneous rHVT-F(ND) and rHVT-H5(AI) Vaccination of Day-Old Chickens and the Influence of NDV- and AIV-Specific MDA on Immune Response and Conferred Protection. Vaccines (Basel). 2020 Sep 16;8(3):536.

Vergne, T., Gubbins, S., Guinat, C., Bauzile, B., Delpont, M., Chakraborty, D., ... & Guérin, J. L. (2021). Inferring within-flock transmission dynamics of highly pathogenic avian influenza H5N8 virus in France, 2020. *Transboundary and emerging diseases*, 68(6), 3151-3155.

Said N., Omar L., El-Deeb A., Atia M., El-Sanousi A. (2023) Impact of H5N8 duck and chicken viral isolates on the immunological profile of vaccinated specific pathogen free chickens. *VacciMonitor*, 32, e12123.

Schijns V., Zande S., Lupiani B., Reddy S. (2014). *Avian Immunology, Chapter 20 - Practical Aspects of Poultry Vaccination*. Academic Press. 345-362.

Sultan HA, Arafa AE, Talaat S, Gaballa AA, Kilany WH, Elfeil WK, Shehata AA, Amarin N. Efficacy of Clade 2.3.2 H5-Recombinant Baculovirus Vaccine in Protecting Muscovy and Pekin Ducks from Clade 2.3.4.4 H5N8 Highly Pathogenic Avian Influenza Infection. *Avian Dis*. 2019 Mar 1;63(sp1):219-229.

Bilag

Kalkuner

Tabel B1: Oversigt over vaccineparametre for Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (Reference : EURL)

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both
Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (daggamle)	-	clade 2.3.4.4b H5N1 A/turkey/Italy/21 VIR9520-3/2021 1x10 ⁶ EID50	50 dage	N/A*	100%	Experimental
	ExactVac DNA (36 dage)		50 dage	N/A*	87.5%	Experimental
	Volvac B.E.S.T. AI+ND (36 dage)		50 dage	N/A*	100%	Experimental
	Vaxigen Flu-H5N8 (36 dage)		50 dage	N/A*	100%	Experimental
	-		100 dage	17% (dag 2) ¹	100%	Experimental
	Volvac B.E.S.T. AI+ND (36 dage)		100 dage	66% (dag 2-6)	100%	Experimental
	Vaxigen Flu-H5N8 (36 dage)		100 dage	33% (dag 2-14 dage) ²	100%	Experimental

¹Dag 1 blev ikke undersøgt

²Undersøgelser ophørte ved dag 14

*Virusudskillelse blev observeret, men i mindre grad end uvaccinerede høner. Den præcise procentandel blev ikke rapporteret

Tabel B2: Oversigt over vaccineparametre for Vectormune AI (Reference : EURL)

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both
Vectormune AI (daggamle)	-	clade 2.3.4.4b H5N1 A/turkey/Italy/21 VIR9520-3/2021 1x10 ⁶ EID50	50 dage	N/A	62.5%	Experimental
	ExactVac DNA (36 dage)		50 dage	N/A	75%	Experimental
	Vaxigen Flu-H5N8 (36 dage)		50 dage	N/A	100%	Experimental
	Vaxigen Flu-H5N8 (36 dage)		100 dage	33% (dag 2-6)	83%	Experimental

Slagteænder

Table B3: Oversigt over vaccineparametre for Volvac B.E.S.T. AI+ND (Reference: Grasland et al., 2023)

Prime (alder, art)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both	
Volvac B.E.S.T. AI+ND (10 dage)	Volvac B.E.S.T. AI+ND (4 uger)	Clade 2.3.4.4b H5N1 A/chicken/France /2107428/2021 1x10 ⁶ EID50	7 uger	100% (op til 10 dage)	100%	Both	Grasland et al, 2023
	Volvac B.E.S.T. AI+ND (4 uger)		11 uger	100% (op til 14 dage)	100%	Both	Grasland et al, 2023
Volvac B.E.S.T. AI+ND (10 dage, moskus-ænder)	-	Clade 2.3.4.4 H5N8 A/Common-coot/Egypt/CA285 /2016/ H5N8 1x10 ⁶ EID50	31 dage?	50% (Udskilte virus på dag 3 og 5, men ikke på dag 7)	90%	Experimental	Sultan et al, 2019
	Volvac B.E.S.T. AI+ND (4 uger)		7 uger?	0%	100%	Experimental	Sultan et al, 2019
Volvac B.E.S.T. AI+ND (10 dage, peking-ænder)	-		31 dage	0%	100%	Experimental	Sultan et al, 2019
	Volvac B.E.S.T. AI+ND (4 uger)		7 uger	0%	100%	Experimental	Sultan et al, 2019

Table B4: Oversigt over vaccineparametre for H5-SRV (Reference: Grasland et al., 2023)

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both
H5-SRV (daggamle)	H5-SRV (4 uger)	Clade 2.3.4.4b H5N1 A/chicken/France /2107428/2021 1x10 ⁶ EID50	7 uger	100% (Op til 7 dage)	100%	Both
	H5-SRV (4 uger)		11 uger	100% (Op til 10 dage)	100%	Both

Udegående æglæggere og avlsfjerkræ

Tabel B5: Oversigt over vaccineparametre for Volvac B.E.S.T. AI+ND

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both	Reference
Volvac B.E.S.T. AI+ND (4 uger)	-	Clade 2.3.4.4b H5N8 A/Duck/Egypt/Qalubia321/2021 1x10 ⁹ EID50	8 uger	N/A	100%	Experimental	Said et al, 2023
Volvac B.E.S.T. AI+ND (2 uger)	-	Clade 2.3.4.4 H5N8 A/green winged teal/Egypt/871/2016 1x10 ^{7.5} EID50	6 uger	(dag 2-7) ¹	80%	Experimental	Kandeil et al, 2018

¹Kun undersøgt op til dag 7

Tabel B6: Oversigt over vaccineparametre for Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A.

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse	Experimental/field trial/both	Reference
Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (daggamle)	-	Clade 2.3.4.4A H5N2 A/turkey/Minnesota/12582/2015 1x10 ^{6.9} EID50	4 uger	N/A*	100%	Experimental	Bertran et al, 2021
Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (daggamle)	-	Clade 2.2.1 H5N1 A/Egypt/N04915/2014 1x10 ^{5.7} EID50	4 uger	N/A*	100%	Experimental	Bertran et al, 2021
Vaxxitek IBD-HVT-H5 C.O.B.R.A. (daggamle)	-	Clade 2.3.4.4b A/chicken/Netherlands/21038165-006010/2021 1x10 ⁶ EID50	8 uger	60% (op til 6 dage)	100%	Experimental	Germeraad et al, 2023

*Virusudskillelse blev observeret, men i mindre grad end uvaccinerede høner. Den præcise procentandel blev ikke rapporteret

Table B7: Oversigt over vaccineparametre for Vectormune AI

Prime (alder)	Boost (alder)	Challenge virus	Alder ved challenge	Virusudskillelse (dage efter challenge)	Overlevelse efter challenge	Experimental /field trial/both	Reference
	-	Clade 1 A/chicken/Vietnam/ 1203/2004 A/CK/Vietnam/ 1203/2004 1x10 ⁵ EID50	4 uger	30%	85%	Experimental	Gardin et al, 2016
	-	Clade 2.2.1 H5N1 A/chicken/Egypt/1709-1 VIR08/2007 1x10 ⁶ EID50	4 uger	80% (dag 3 og 7) ¹	100%	Experimental	Gardin et al, 2016
	-	Clade 2.2.1.1 A/chicken/Egypt/1709- 6/2008 1x10 ⁶ EID50	21 dage	100% (dag 3 og 7) ¹	100%	Experimental	Rauw et al, 2011
	New Flu Kem H5N2 vaccine (CEVA) (12 dage)	Clade 2.2.1.1 A/chicken/Egypt/1709- 6/2008 1x10 ⁶ EID50	33 dage	80% (dag 2-7) ¹	80%	Experimental	Rauw et al, 2011
	-	Clade 2.2.1 H5N1 A/chicken/Egypt/128s/ 2012 1x10 ⁶ EID50	19 uger	26.7-100% alt efter æglæggerace (dag 3-10)	73.3-0% alt efter æglæggerace	Experimental	Kilany et al, 2014
	-	Clade 2.3.2.1a A/chicken/Bangladesh/NR L-AI-3237/2017 1x10 ⁶ EID50	4 uger	60% (dag 2 og 4) ²	100%	Experimental	Kwon et al, 2021
	-	Clade 2.3.2.1a A/crow/Bangladesh/NRL- AI-8471/2017 1x10 ⁶ EID50	4 uger	90% (dag 2 og 4) ²	80%	Experimental	Kwon et al, 2021
	-	Clade 2.3.2.1a A/chicken/Bangladesh/NR L-AI-8323/2017 1x10 ⁶ EID50	4 uger	80% (dag 2 og 4) ²	90%	Experimental	Kwon et al, 2021
	-	Clade 2.3.4.4A A/turkey/Minnesota/1258 2/2015 1x10 ^{6.9} EID50	4 uger	40% (dag 2-4)	90%	Experimental	Bertran et al, 2017
	RP-H5 vaccine (4 uger)	Clade 2.3.4.4A A/turkey/Minnesota/1258 2/2015 1x10 ^{6.9} EID50	7 uger	25% (dag 2-4)	100%	Experimental	Bertran et al, 2017
	-	Clade 2.3.4.4 H5N8 A/gyrfalcon/Washington/4 0188-6/2014 1x10 ^{6.5} EID50	3 uger	70% (dag 2 og 4) ²	60%	Experimental	Kapczynski et al, 2017
	-	Clade 2.3.4.4 H5N2 A/northern pintail/Washington/40964 /2014 1x10 ^{6.5} EID50	3 uger	50% (dag 2 og 4) ²	60%	Experimental	Kapczynski et al, 2017
	-	Clade 2.2 H5N1 A/Whooper Swan/ Mongolia/3/2005 1x10 ⁶ EID50	6 uger	13% (dag 2 og 4) ²	100%	Experimental	Gardin et al, 2016
	-	Clade 2.1.3 H5N1 A/chicken/West Java Subang/29/20071x10 ⁶ EID50	4 uger	N/A	80%	Experimental	Gardin et al, 2016
	-	Clade 2.3.4.4 H5N1 A/chicken/Germany/2014 1x10 ⁶ EID50	4 uger	90% (dag 2-14) ³	100%	Experimental	Gardin et al, 2016
	-	Clade 2.3.2.1 H5N1 A/chicken/Bangladesh/ 11RS1 984-33/2011 1x10 ⁶ EID50	4 uger	10% (dag 2-9) ⁴	100%	Experimental	Gardin et al, 2016

¹Undersøgt til dag 7

²Undersøgt til dag 4

³Undersøgt til dag 14

⁴Undersøgt til dag 9