

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

Ixchiq е жива атенюирана ваксина срещу чикунгуня. Съдържа жив атенюиран CHIKV Δ5nsP3, шам на генотип ECSA/IOL. Точният механизъм на защита срещу инфекция с вирус на чикунгуня (CHIKV) и/или заболяване от CHIKV не е определен. Ixchiq обаче предизвиква неутрализиращи антитела срещу CHIKV, които имат основна роля за предпазване от инфекция с CHIKV и/или заболяване от CHIKV.

На 28 юни 2024 г. на Ixchiq е издадено разрешение за употреба в ЕС за активна имунизация за профилактика на заболяването, причинено от CHIKV, при лица на възраст 18 и повече години, като на 28 март 2025 г. обхватът му е разширен до юноши на 12 и повече години. Способността на ваксината да предотвратява заболяване, дължащо се на CHIKV, е изведена въз основа на резултатите за имуногенност в три клинични изпитвания (VLA1553—301, VLA1553—302, VLA1553—32), използващи серологична сурогатна крайна точка и демонстриращи, че една доза предизвиква силен отговор с неутрализиращи антитела, специфични за CHIKV. В частност, клиничната ефикасност и ефективност на ваксинацията с Ixchiq остава да бъдат определени количествено.

Според притежателя на разрешението за употреба към 13 май 2025 г. са приложени приблизително 37 917 дози в Ла Реюнион, континентална Франция (включително отвъдморските департаменти), други държави — членки на ЕС, Съединените щати и Канада. По преценка на притежателя на разрешението за употреба 43 % (16 236 дози) от тях са приложени на лица на възраст 65 и повече години.

От януари 2025 г. голямо огнище на чикунгуня засяга френските отвъдморски департаменти на Европейския съюз (ЕС), което предизвиква кампания за масово ваксиниране, насочена към лица над 65 години със съпътстващи заболявания, изложени на риск от тежко заболяване. По-късно кампанията е разширена, за да обхване всички лица, навършили 18 години. Към 25 април 2025 г. във френските отвъдморски територии на Ла Реюнион е съобщено за над 44 000 потвърдени случая на заболяване от чикунгуня, включително най-малко 9 случая с фатален изход².

На 28 април 2025 г. притежателят на разрешението за употреба съобщи на ЕМА за 2 сериозни случая след ваксинация с Ixchiq в рамките на процедура за възникващ проблем с безопасността. На 29 април 2025 г. е започната процедура за подаване на сигнали за нежелани събития (НС), изискващи хоспитализация при пациенти в напреднала възраст.

Към 30 април 2025 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) е докладвал за 15 случая на сериозни НС след ваксинация с Ixchiq както в ЕС, така и извън него. От 9-е сериозни случая, съобщени от ЕС, 4 са възникнали при хора над 80-годишна възраст с множество съпътстващи заболявания, при които се е наложила хоспитализация. Два (2) от тези случаи са свързани с тежки неврологични усложнения при лица на 84 години, които в 1 случай са довели до смърт, а другият пациент се е възстановявал в болница. И при двете лица ваксиналният шам на вируса чикунгуня е открит в телесни течности чрез метод на полимеразна верижна реакция (PCR). В резултат на това френският орган за общественото здраве (*Haute Autorité de Santé*) препоръча временно спиране на ваксинацията с Ixchiq при лица на възраст 65 и повече години до приключване на необходимите изследвания³. В Съединените американски щати (САЩ) 6-те докладвани случая включват неврологични или сърдечни сериозни нежелани събития след ваксинация при пътуващи на възраст 67 и повече години (източник: Система за съобщаване на нежелани събития при ваксинация [VAERS])⁴. Пет (5) от тези лица са били хоспитализирани и всички са се възстановили. И шестимата пациенти са имали съпътстващи заболявания. Въпреки че причинно-следствената връзка не може да бъде определена от ПРУ, свързването на ваксинацията със СНС е оценено като реалистично от поне един експерт по оценка на клиничната

имунизационна безопасност (CISA). Поради тази причина на заседанието си на 16 април Консултативният комитет по имунизационни практики (ACIP) към Центъра за контрол и превенция на заболяванията в Съединените американски щати (САЩ) (CDC) препоръча предпазливост при ваксиниране на хора над 65 години, в зависимост от риска от експозиция⁵. По-късно през май Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) на САЩ и CDC издават съвместно съобщение относно безопасността, в което се препоръчва спиране на употребата на ваксината за лица на възраст 60 и повече години⁶.

На 5 май 2025 г. Европейската комисия (ЕК) започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) да оцени влиянието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Ixchiq, и да излезе с препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или оттеглени. Освен това ЕК поиска от Агенцията/PRAC да изготви становище във възможно най-кратък срок относно необходимостта от временни мерки, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на този лекарствен продукт.

На 7 май 2025 г. PRAC препоръча като временна мярка Ixchiq да бъде противопоказан при лица на възраст 65 и повече години, докато тече преразглеждането, и да се извърши задълбочена оценка на всички налични данни⁷.

PRAC взе предвид всички налични данни, включително данните, предоставени от ПРУ, както и анализа на EudraVigilance на всички съобщения за случаи във връзка с Ixchiq. По-долу е представено обобщение на най-важната информация.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

PRAC преразглежда възникващите данни за безопасността на Ixchiq, които включват данни за безопасността след разрешаване. Не са установени нови неклинични или клинични данни за безопасност. Освен това в контекста на преразглеждането няма налични данни за клиничната ефикасност или ефективност.

Новите данни за безопасността след разрешаването показват повишен риск от сериозни нежелани реакции при хора в старческа възраст (22 от 28 сериозни случая [79 %], докладвани при лица на възраст ≥ 65 години) и при лица с поне едно основно хронично и/или неконтролирано медицинско състояние. В двадесет и шест (26) от 28 случая (93 %) пациентите имат съпътстващи заболявания. При два (2) случая не е съобщена медицинска анамнеза. От 26-те случая със съпътстващи заболявания 23 пациенти са имали множество съпътстващи заболявания, най-вече хронични заболявания като хипертония, захарен диабет и сърдечносъдова болест. PRAC е на мнение, че по-високият риск от сериозни нежелани реакции при по-възрастни хора вероятно се дължи на по-слабия имунологичен контрол на репликацията на ваксиналния вирус поради имуносенесценция (намалена функция на имунната система в напреднала възраст) и/или други вече съществуващи имунокомпрометиращи състояния. Подобни наблюдения са направени и при други живи атенюирани ваксини. Въпреки това, по отношение на съобщените предразполагащи съпътстващи заболявания или съпътстваща медикаментозна терапия, PRAC не успя да идентифицира очевиден модел, който би изложил лицата на по-висок риск от проява на нежелани реакции след ваксинация. В допълнение към възрастта и медицинската анамнеза, по-голям дял сериозни случаи са докладвани при мъжете (22/28 [79 %]). Дали това е свързано с половите различия в експозицията на ваксината, с разпространението на рисковите фактори или с капацитета на имунната система да контролира вируса на ваксината, остава неизвестно. Следователно, тъй като същите рискови фактори могат да бъдат налице и при жени, PRAC не можа да направи разграничение на риска въз основа на пола.

Прегледаните случаи показаха модел на нежелани реакции, наподобяващи чикунгуния, и тежка реактогенност, общо влошаване на здравословното състояние, падания, обостряне на хронични заболявания, сърдечни инциденти и неврологични събития, като при 18 от случаите се е наложила хоспитализация, а в 3 случая е настъпила смърт. В по-голямата част от сериозните случаи събитията са били считани за свързани с Ixchiq или не е било възможно да се изключи възможна връзка. Трябва да се отбележи, че причинно-следствената връзка е оценена като вероятна при фатален случай на 84-годишен мъж с вирусен енцефалит и остра бъбречна недостатъчност след прием на Ixchiq. Този случай беше счетен за добре документиран, тъй като PCR анализът и секвенирането потвърдиха наличието на ваксиналния щам както в кръвта, така и в CSF. Въз основа на този случай и като се има предвид по-широкият контекст на живите атенюирани ваксини, които са свързани с редки, но биологично правдоподобни невротропни нежелани събития като енцефалит или менингит, PRAC заключава, че включването на енцефалит в точки 4.4 и 4.8 от кратката характеристика на продукта (КХП) за Ixchiq е оправдано. Този случай на фатален енцефалит и допълнителен случай на асептичен менингит повдигат въпроса за недостатъчна атенуация или реверсия към вирулентността на ваксиналния вирус. Въпреки това, PRAC отбелязва, че рискът от връщане към вирулентност се счита за нисък поради характера на метода на атенуация, който е доказал генетична стабилност. Също така няма индикации, че наблюдаваните случаи могат да бъдат свързани с функционални недостатъци или отклонения, свързани с качеството.

Като цяло има известна несигурност по отношение на данните във връзка с оценката на безопасността след разрешаването, описана по-горе. Най-сериозните нежелани събития са настъпили при пациенти с множество съпътстващи заболявания, усложняващи разграничението между нежеланите реакции, свързани с ваксината, и тези, произтичащи от други фактори. Освен това в Ла Реюнион разграничаването между вируса на ваксината и вируса от див тип при лица, съобщаващи за събития, подобни на чикунгуния, като цяло е трудно, тъй като не всички случаи включват информация за изследване, специфично за чикунгуния. Съществува и известна несигурност по отношение на оценките на експозицията на ваксините, а липсата на подробна стратификация на тези числа възпрепятства точните сериозни изчисления на процента на НС. И накрая, ограниченията на пасивната фармакологична бдителност, като например недостатъчното докладване, допълнително допринасят за несигурността.

В допълнение към ограниченията, свързани с данните за безопасността след разрешаването, оценката на съотношението полза/риск е усложнена от липсата на клинични данни за ефикасността или ефективността на Ixchiq, което остава да бъде потвърдено чрез планираните проучвания след получаване на разрешение. В предстоящ периодичен актуализиран доклад за безопасност (ПАДБ) в рамките на една година от ПРУ се изисква да представи анализ на риска и ползата, като използва валидирана методология, за различни сценарии, отчитащи възрастта и епидемиологичната обстановка.

В началото на настоящия преглед PRAC счита, че с оглед на сериозността на наблюдаваните събития и ограничените данни за безопасността при населението на възраст 65 и повече години е целесъобразно временно да се ограничи експозицията на ваксинация с Ixchiq в тази възрастова група. След задълбочен преглед на наличните данни обаче PRAC счита, че тази популация не трябва да бъде изключена от ваксинацията. Лицата в старческа възраст са изложени на повишен риск от сериозна или усложнена болест на чикунгуния от див тип CHIKV инфекция и поради това е по-вероятно да имат полза от ваксинацията. Освен това данните сочат, че рискът от сериозни нежелани реакции варира в зависимост от възрастта и индивидуалната медицинска анамнеза, а не е равномерно разпределен сред населението в старческа възраст. Поради това употребата на Ixchiq трябва да бъде внимателно оценена от здравните специалисти на индивидуална основа, независимо от възрастта. Тъй като ползите от ваксината превишават рисковете, PRAC стига до

заклучението, че временното противопоказание за лица на възраст 65 и повече години трябва да бъде премахнато (точки 4.1 и 4.3 от КХП).

Важно е да се отбележи, че не може да се изключи, че сериозни нежелани реакции могат да възникнат при по-млади възрастни със съпътстващи заболявания. Такива случаи са налични в данните от периода след разрешаване. Тези данни обаче се считат за ограничени. Поради това безопасността при лица на възраст между 12 и 64 години с клинични състояния, свързани с нарушен или дисрегулиран имунен отговор, следва да се наблюдава при планираните понастоящем допълнителни дейности по фармакологична бдителност (проучване за безопасност VLA1553—401 след получаване на разрешение и прогнозно кохортно проучване за безопасност VLA1553—406). Същите проучвания трябва да се използват за допълнително характеризиране на безопасността на Ixchiq при лица на възраст 65 и повече години с хронични заболявания. За тази цел от ПРУ се изисква да представи доклади за оценка на осъществимостта.

С оглед на наблюдаваните тежки реакции и ограничената информация за риска при по-млади възрастни с хронични и/или неконтролирани заболявания PRAC заключи, че за всички лица Ixchiq трябва да се прилага само когато съществува значителен риск от заразяване с чикунгуня и след внимателно разглеждане на потенциалните рискове и ползи. Информацията за продукта трябва да бъде съответно актуализирана (точка 4.4 от КХП). Освен това информацията за продукта трябва да включва информация за сериозните реакции, съобщени при пациенти в старческа възраст и при лица с множество хронични или неконтролирани състояния (точки 4.4 и 4.8 от КХП). Следните нежелани реакции със съответните честоти трябва да бъдат добавени към информацията за продукта: енцефалопатия, енцефалит, асептичен менингит, състояние на обърканост, синкоп, тромбоцитопения, неразположение и намален апетит (точка 4.8 от КХП). Накрая, тъй като PRAC също така отбеляза случаи на употреба на Ixchiq при лица с имунен дефицит или имunosупресия, беше препоръчано да се изясни формулировката на противопоказанието при тези лица (точка 4.3 от КХП). Като цяло тези изменения в информацията за продукта се считат за достатъчни, за да информират медицинския специалист да извърши внимателна оценка на очакваните ползи и потенциалните рискове преди ваксинацията, като се вземат предвид характеристиките на лицето, включително анамнеза, съпътстващи заболявания, прием на лекарства, риск от инфекция със CHIKV и риск от усложнения от болестта на чикунгуня. Както понастоящем е посочено в точка 4.1 от КХП, употребата на тази ваксина трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки. Трябва да се разпространи директно съобщение за медицинските специалисти (DHPC).

В допълнение към измененията в информацията за продукта не се считат за необходими допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум. Като част от рутинните дейности по проследяване на лекарствената безопасност ПРУ трябва да включи подробни оценки на събития на тромботична микроангиопатия, невротропни нежелани събития, бъбречно увреждане и тромбоцитопения в предстоящите периодични актуализирани доклади за безопасност, при които се обръща внимание на причинно-следствената връзка, времевата връзка и потенциалните основни рискови фактори. Освен това ПРУ трябва да обсъди приложението на ваксината на имунокомпрометирани лица.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за Ixchiq.
- PRAC прегледа всички налични данни. Това включва данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, както и нежеланите реакции в EudraVigilance, съобщени след употребата на Ixchiq.
- PRAC установи няколко проблемни случая, включително три фатални случая. PRAC отбелязва, че по-голямата част от сериозните случаи засягат лица на възраст 65 и повече години и лица с множество хронични и/или неконтролирани заболявания.
- PRAC е на мнение, че по-високият риск от сериозни нежелани реакции при хора в старческа възраст вероятно се дължи на по-слабия контрол на репликацията на ваксиналния вирус поради имуносенесценция (намалена функция на имунната система в напреднала възраст) и вече съществуващи имунокомпрометиращи заболявания.
- PRAC счита, че е по-вероятно хората в старческа възраст да имат полза от ваксинацията, тъй като тази популация е изложена на повишен риск от хоспитализация и смърт поради тежка инфекция с чикунгуния. Поради това, тъй като ползите от ваксината превишават рисковете, PRAC заключава, че Ixchiq може да бъде прилаган при лица на възраст 65 и повече години. Вследствие на това временното противопоказание за лица на възраст 65 и повече години следва да бъде отменено.
- PRAC счита, че информацията относно риска от сериозни нежелани реакции при по-млади възрастни (под 65 години) със съответните заболявания понастоящем е ограничена.
- С оглед на наблюдаваните тежки реакции и ограничената информация за риска при по-млади възрастни с множество хронични и/или неконтролирани заболявания PRAC заключи, че за всички лица Ixchiq трябва да се прилага само когато съществува значителен риск от заразяване с чикунгуния и след внимателно разглеждане на потенциалните рискове и ползи.
- PRAC също така отбелязва случаи на употреба на Ixchiq при лица с имунен дефицит или имunosупресия и препоръчва да се изясни формулировката на противопоказанието при тези лица.
- Освен това PRAC е на мнение, че продуктовата информация за Ixchiq следва да отразява настоящите познания за появата на тези сериозни нежелани реакции, включително появата на енцефалит.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Ixchiq остава благоприятно при спазване на договорените изменения в информацията за продукта.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение в условията на разрешението за употреба на Ixchiq.

Становище на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на Іхсhіq остава положително при условията на измененията в информацията за продукта, описани по-горе.

Поради това CHMP препоръчва изменението в условията за разрешения за употреба за Іхсhіq.