

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Ixchiq je živá atenuovaná vakcína proti onemocnění způsobenému virem chikungunya. Obsahuje živý atenuovaný kmen viru CHIKV Δ5nsP3 genotypu ECSA/IOL. Přesný mechanismus ochrany proti nákaze virem chikungunya (CHIKV) a/nebo onemocnění chikungunya nebyl stanoven. Přípravek Ixchiq však vyvolává neutralizující protilátky proti CHIKV, které hrají zásadní úlohu při ochraně proti nákaze virem a/nebo onemocnění chikungunya.

Přípravku Ixchiq bylo uděleno rozhodnutí o registraci EU dne 28. června 2024 z důvodu aktivní imunizace pro prevenci onemocnění způsobených virem chikungunya u osob ve věku 18 let a starších, s rozšířením na dospívající osoby ve věku 12 let a starší dne 28. března 2025. Schopnost vakcíny zabránit onemocnění způsobenému virem chikungunya byla odvozena z výsledků imunogenity ve třech klinických studiích (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32), které používaly sérologický náhradní cílový parametr a prokázovaly, že jedna dávka navozuje silné neutralizující odpovědi s protilátkami specifickými pro virus chikungunya. Je zejména ještě zapotřebí kvantifikovat klinickou účinnost a efektivnost očkování přípravkem Ixchiq.

Podle držitele rozhodnutí o registraci bylo ke dni 13. května 2025 podáno přibližně 37 917 dávek na ostrově Réunion, v pevninské Francii (včetně zámořských departementů), v dalších zemích EU, ve Spojených státech a v Kanadě. Držitel rozhodnutí o registraci odhadl, že 43 % (16 236 dávek) z uvedeného počtu bylo podáno osobám ve věku 65 let a starším.

Od ledna 2025 se ve francouzských zámořských departementech Evropské unie (EU) významnou měrou šíří nákaza virem chikungunya, což vedlo k očkovací kampani zaměřené na osoby starší 65 let s komorbiditami, které jsou ohroženy závažným onemocněním. Kampaň byla později rozšířena na všechny osoby ve věku od 18 let. Ke dni 25. dubna 2025 bylo z francouzských zámořských území, ostrova Réunion, hlášeno více než 44 000 potvrzených případů onemocnění chikungunya, včetně nejméně devíti smrtelných případů².

Dne 28. dubna 2025 oznámil držitel rozhodnutí o registraci agentuře EMA prostřednictvím hlášení nových bezpečnostních problémů dva závažné případy po očkování přípravkem Ixchiq. Dne 29. dubna 2025 byl zahájen signální postup pro nežádoucí příhody, které si u starších pacientů vyžádaly hospitalizaci.

Ke dni 30. dubna 2025 oznámil držitel rozhodnutí o registraci 15 případů závažných nežádoucích příhod po očkování přípravkem IXCHIQ v EU i mimo ni. Z devíti závažných nežádoucích účinků hlášených z EU se čtyři vyskytly u osob starších 80 let s četnými základními komorbiditami, které vyžadovaly hospitalizaci. Dva z těchto případů zahrnovaly závažné neurologické komplikace u pacientů ve věku 84 let, které v jednom případě vedly k úmrtí, zatímco druhý pacient se zotavoval v nemocnici. U obou osob byl očkovací kmen viru chikungunya zjištěn v tělesných tekutinách metodou polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). V důsledku toho francouzský orgán pro veřejné zdraví (*Haute Autorité de Santé*) doporučil dočasně pozastavit očkování přípravkem Ixchiq u osob ve věku 65 let a starších, dokud nebudou dokončena nezbytná šetření³. Ve Spojených státech amerických (USA) zahrnovalo šest hlášených případů neurologické nebo srdeční závažné nežádoucí příhody po očkování u cestujících osob ve věku 67 let a starších (zdroj: systém pro hlášení nežádoucích příhod spojených s očkováním, Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS])⁴. Pět (5) z těchto osob bylo hospitalizováno a všechny se uzdravily. Všech šest pacientů mělo existující komorbiditu. Ačkoli držitel rozhodnutí o registraci nebyl schopen určit příčinnou souvislost, byla souvislost mezi očkováním a závažnými nežádoucími příhodami vyhodnocena jako věrohodná nejméně jedním odborníkem na hodnocení klinické bezpečnosti imunizace (Clinical Immunization Safety Assessment, CISA). Z tohoto důvodu Poradní výbor pro postupy imunizace (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease

Control and Prevention, CDC) na svém zasedání dne 16. dubna doporučil preventivní opatření při očkování osob starších 65 let v závislosti na riziku expozice⁵. Později v květnu Úřad pro potraviny a léčiva Spojených států (Food and Drug Administration, FDA) a centrum CDC společně vydaly sdělení o bezpečnosti, v němž doporučily pozastavit používání vakcín u osob ve věku 60 let a starších⁶.

Dne 5. května 2025 zahájila Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku IXCHIQ a vydal doporučení, zda by příslušné registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny. Evropská komise dále požádala agenturu/výbor PRAC o co nejrychlejší předložení stanoviska, zda je nutné přijmout dočasné opatření s cílem zajistit bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku.

Dne 7. května 2025 výbor PRAC jako dočasné opatření doporučil, aby byl přípravek IxchIQ v průběhu přezkumu kontraindikován u osob ve věku 65 let a starších a aby bylo provedeno důkladné posouzení všech dostupných údajů⁷.

Výbor PRAC zvážil všechny dostupné údaje, včetně údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci, jakož i analýzy všech hlášení případů v systému EudraVigilance v souvislosti s přípravkem IxchIQ. Níže je uveden souhrn nejdůležitějších informací.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC přezkoumal nové údaje o bezpečnosti přípravku IxchIQ, které zahrnovaly údaje o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh. Nebyly zjištěny žádné nové údaje o neklinické nebo klinické bezpečnosti. Kromě toho nebyly v souvislosti s přezkumem získány žádné údaje o klinické účinnosti nebo efektivnosti.

Nové údaje o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh naznačují zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků u starších osob (22 z 28 závažných případů [79 %] hlášených u osob ve věku ≥ 65 let) a u osob s alespoň jedním základním chronickým a/nebo nekontrolovaným onemocněním. Ve dvaceti šesti (26) z 28 případů (93 %) měli pacienti komorbiditu. Ve dvou (2) případech nebyla hlášena žádná anamnéza. Z 26 případů s komorbiditami mělo 23 pacientů vícečetné komorbidity, a to většinou chronické stavy, jako je hypertenze, diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění. Výbor PRAC byl toho názoru, že vyšší riziko závažných nežádoucích účinků u starších dospělých je pravděpodobně důsledkem horší imunologické kontroly replikace vakcinačního viru v důsledku imunosenescence (snížené funkce imunitního systému ve vyšším věku) a/nebo jiných již existujících onemocnění snižujících imunitu. Podobná zjištění byla zaznamenána i u jiných živých atenuovaných vakcín. Nicméně pokud jde o predisponující komorbiditu nebo souběžné medikace, výbor PRAC nemohl určit jasný vzorec, který by u jednotlivců vedl k vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků v návaznosti na očkování. Vedle věku a anamnézy byl vyšší podíl závažných případů hlášen u mužů (22/28 [79 %]). Není dosud známo, zda se jedná o rozdíly mezi pohlavími z hlediska expozice vakcínám, prevalence rizikových faktorů nebo schopnosti imunitního systému kontrolovat vakcinační virus. Vzhledem k tomu, že stejné rizikové faktory mohou být přítomny u žen, nemohl výbor PRAC dospět k žádnému rozlišení rizik.

Přezkoumávané případy vykazovaly vzorec nežádoucích účinků podobných onemocnění chikungunya a závažné reaktogenity s celkovým zhoršením zdravotního stavu, pády, zhoršením chronických onemocnění, srdečními příhodami a neurologickými příhodami, které v 18 případech zahrnovaly hospitalizaci a ve třech případech smrt. Ve většině závažných případů se tyto příhody buď považovaly za související s přípravkem IxchIQ, nebo nebylo možné případnou souvislost vyloučit. Je třeba poznamenat, že příčinná souvislost byla vyhodnocena jako pravděpodobná v případě smrtelného případu muže ve věku 84 let s virovou encefalitidou a akutním selháním ledvin po podání přípravku

Ixchiq. Tento případ byl považován za dobře zdokumentovaný, neboť test PCR a sekvenování potvrdily přítomnost vakcinačního kmene v krvi i v mozkomíšním moku. Na základě tohoto případu a s ohledem na širší kontext živých atenuovaných vakcín, které byly spojovány se vzácnými, ale biologicky věrohodnými neurotropními nežádoucími příhodami, jako je encefalitida nebo meningitida, dospěl výbor PRAC k závěru, že zařazení encefalitidy do bodů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku Ixchiq je odůvodněné. Tento případ smrtelné encefalitidy a další případ aseptické meningitidy vyvolal otázku nedostatečné atenuace nebo reverze vakcinačního viru k virulenci. Výbor PRAC však konstatoval, že riziko reverze k virulenci je vzhledem k povaze metody atenuace, která prokázala genetickou stabilitu, považováno za nízké. Rovněž nic nenasvědčovalo tomu, že by zjištěné případy mohly být spojeny s nedostatky nebo odchylkami souvisejícími s kvalitou.

Celkově existují určité nejasnosti v údajích z hodnocení bezpečnosti po uvedení přípravku na trh, které jsou popsány výše. Nejzávažnější nežádoucí účinky se vyskytly u pacientů s vícečetnými komorbiditami, což komplikovalo rozlišení mezi nežádoucími účinky souvisejícími s vakcínou a nežádoucími účinky vyplývajícími z jiných faktorů. Kromě toho bylo na Réunionu celkově obtížné rozlišit mezi vakcinačním virem a virem divokého typu u jedinců, kteří hlásili příhody podobné onemocnění chikungunya, neboť ne všechny případy obsahovaly informace o kmenově specifickém testování CHIKV. Panuje také určitá nejistota ohledně odhadů expozice vakcíně a nedostatečně podrobná stratifikace těchto číselných údajů brání přesnému výpočtu míry závažných nežádoucích příhod. A v neposlední řadě přispívají k nejistotě i omezení pasivní farmakovigilance, jako je nedostatečné oznamování.

Kromě omezení souvisejících s údaji o bezpečnosti z doby po uvedení přípravku na trh bylo posouzení přínosů a rizik komplikováno absencí údajů o klinické účinnosti nebo efektivnosti přípravku Ixchiq, které je třeba potvrdit v plánovaných poregistračních studiích. Držitel rozhodnutí o registraci se žádá, aby v nadcházející pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) do jednoho roku předložil analýzu rizik a přínosů provedenou pomocí validované metodiky pro různé scénáře zohledňující věk a epidemiologické podmínky.

Na začátku tohoto přezkumu dospěl výbor PRAC k závěru, že s ohledem na závažnost pozorovaných událostí a omezené údaje o bezpečnosti u populace ve věku 65 let a starší je vhodné v této věkové skupině dočasně omezit expozici očkování přípravkem Ixchiq. Po důkladném přezkoumání dostupných údajů však výbor PRAC usoudil, že tato populace by neměla být z očkování vyloučena. Starší osoby jsou vystaveny zvýšenému riziku závažného nebo komplikovaného onemocnění chikungunya způsobenému nákazou divokým typem CHIKV, a proto je u nich pravděpodobnější, že pro ně bude očkování přínosem. Z údajů navíc vyplývá, že riziko závažných nežádoucích účinků se liší v závislosti na věku a anamnéze jednotlivce, a není v rámci starší populace rovnoměrně rozloženo. Používání přípravku Ixchiq by proto měli zdravotníci pečlivě individuálně vyhodnotit bez ohledu na věk. Vzhledem k tomu, že přínosy vakcíny převažují nad riziky, dospěl výbor PRAC k závěru, že dočasná kontraindikace u osob ve věku 65 let a starších by měla být zrušena (body 4.1 a 4.3 souhrnu údajů o přípravku).

Je důležité uvést, že nelze vyloučit, že se u mladších dospělých se základními komorbiditami mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky. Tyto případy byly obsaženy v údajích z doby po uvedení přípravku na trh. Údaje jsou však považovány za omezené. Bezpečnost u jedinců ve věku od 12 do 64 let s klinickým stavem spojeným s narušenou nebo dysregulovanou imunitní odpovědí by proto měla být sledována v rámci aktuálně plánovaných dalších farmakovigilančních činností (poregistrační bezpečnostní studie VLA1553-401 a prospektivní bezpečnostní kohortová studie VLA1553-406). Tytéž studie by měly být použity k další charakterizaci bezpečnosti přípravku Ixchiq u osob ve věku 65 let a starších s chronickými onemocněními. Za tímto účelem je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit zprávy o posouzení proveditelnosti.

S ohledem na pozorované závažné reakce a omezené informace o riziku u mladších dospělých se základními chronickými a/nebo nekontrolovanými onemocněními dospěl výbor PRAC k závěru, že u všech jedinců by měl být přípravek Ixchiq podáván pouze v případě, že existuje významné riziko nákazy virem chikungunya, a po pečlivém zvážení možných rizik a přínosů. Informace o přípravku by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku). Informace o přípravku by dále měly zahrnovat informace o závažných reakcích hlášených u starších osob a u osob s vícenásobnými chronickými nebo nekontrolovanými onemocněními (body 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku). Do informací o přípravku je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky a jejich příslušnou četnost: encefalopatie, encefalitida, aseptická meningitida, stav zmatenosti, synkopa, trombocytopenie, malátnost a snížená chuť k jídlu (bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku). A konečně, vzhledem k tomu, že výbor PRAC rovněž zaznamenal případy použití přípravku Ixchiq u osob s imunodeficiencí nebo imunosupresí, bylo doporučeno vyjasnit znění kontraindikace u těchto osob (bod 4.3 souhrnu údajů o přípravku). Celkově se tyto změny v informacích o přípravku považují za dostatečné k tomu, aby zdravotnický pracovník mohl před očkováním pečlivě vyhodnotit očekávané přínosy a potenciální rizika s přihlédnutím k charakteristikám dané osoby, včetně anamnézy, komorbidit, souběžné léčby, rizika infekce CHIKV a rizika komplikací způsobených onemocněním chikungunya. Jak je v současnosti uvedeno v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku, tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními. Je třeba rozeslat informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC).

Kromě změn v informacích o přípravku nejsou považována za nutná žádná další opatření k minimalizaci rizik. V rámci rutinních farmakovigilančních činností by držitel rozhodnutí o registraci měl do připravovaných pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti zahrnout podrobná posouzení případů trombotické mikroangiopatie, neurotrofních nežádoucích příhod, poruch funkce ledvin a trombocytopenie, přičemž by se měl zabývat příčinnou souvislostí, časovým vztahem a potenciálními základními rizikovými faktory. Držitel rozhodnutí o registraci by měl dále vysvětlit podávání očkovacích látek osobám s oslabenou imunitou.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Ixchiq.
- Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje. Ty zahrnovaly údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci, jakož i nežádoucí účinky přípravku oznámené do databáze EudraVigilance po použití přípravku Ixchiq.
- Výbor PRAC zjistil několik znepokojivých případů, včetně tří případů úmrtí. Výbor PRAC konstatoval, že většina závažných případů se týkala osob ve věku 65 let a starších a osob s vícečetnými základními chronickými a/nebo nekontrolovanými onemocněními.
- Výbor PRAC byl toho názoru, že vyšší riziko závažných nežádoucích účinků u starších dospělých může souviset s horší imunologickou kontrolou replikace vakcinačního viru v důsledku imunosenescence (snížené funkce imunitního systému ve vyšším věku) a již existujících onemocnění snižujících imunitu.
- Výbor PRAC usoudil, že u starších osob je prospěch z očkování pravděpodobnějsí, neboť u této populace existuje zvýšené riziko hospitalizace a úmrtí v důsledku závažné nákazy virem chikungunya. Vzhledem k tomu, že přínosy vakcíny převyšují její rizika, dospěl výbor PRAC k závěru, že přípravek Ixchiq lze podávat osobám ve věku 65 let a starším. V důsledku toho by měla být zrušena dočasná kontraindikace u osob ve věku 65 let a starších.

- Výbor PRAC usoudil, že informace o riziku závažných nežádoucích účinků u mladších dospělých (mladších 65 let) se základním onemocněním jsou v současné době omezené.
- S ohledem na pozorované závažné reakce a omezené informace o riziku u mladších dospělých s vícenásobnými základními chronickými a/nebo nekontrolovanými onemocněními dospěl výbor PRAC k závěru, že u všech jedinců by měl být přípravek Ixchiq podáván pouze v případě, že existuje významné riziko nákazy virem chikungunya, a po pečlivém zvážení možných rizik a přínosů.
- Výbor PRAC rovněž zaznamenal případy použití přípravku Ixchiq u osob s imunodeficiencí nebo u osob s imunosupresí a doporučil, aby bylo vyjasněno znění kontraindikace u těchto osob.
- Výbor PRAC byl navíc toho názoru, že informace o přípravku Ixchiq by měly odrážet současné poznatky o výskytu těchto závažných nežádoucích účinků, včetně výskytu encefalitidy.

Na základě výše uvedeného zastává výbor stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Ixchiq zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené změny.

Výbor proto doporučuje změnu v registracích přípravku Ixchiq.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s jeho celkovými závěry a zdůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik přípravku Ixchiq za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro přípravek Ixchiq.