

**IV lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Ixchik on Chikungunya viiruse nõrgestatud elusvaktsiin. See sisaldab ECSA/IOL-genotüübi nõrgestatud elustüve CHIKV Δ5nsP3. Chikungunya viiruse (CHIKV) infektsiooni ja/või viirushaiguse vastase kaitse täpne mehhanism ei ole teada. Ixchik tekitab siiski neutraliseerivaid antikehi Chikungunya viiruse vastu, millel on oluline roll kaitsel Chikungunya viiruse infektsiooni ja/või viirushaiguse eest.

Ixchigi müügiluba anti 28. juunil 2024 aktiivseks immuniseerimiseks Chikungunya viirushaiguse ennetamiseks vähemalt 18-aastastel ning näidustust laiendati vähemalt 12-aastastele noorukitele 28. märtsil 2025. Vaktsiini toime ennetada Chikungunya viirushaigust tugineb kolme kliinilise uuringu (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) immunogeensustulemustele, milles kasutati seroloogilist surrogaattulemusnäitajat ja tõendati, et üks annus tekitab Chikungunya viiruse suhtes spetsiifilise tugeva neutraliseeriva antikehareaktsiooni. Ixchigiga vaktsineerimise kliiniline efektiivsus ideaaltingimustes ja efektiivsus tegelikes tingimustes on veel kvantifitseerimata.

Müügiloa hoidja andmetel on alates 13. maist 2025 manustatud Réunionis, Prantsusmaa mandriosas (sh ülemeredepartemangudes), muudes ELi riikides, USAs ja Kanadas hinnanguliselt 37 917 annust. Müügiloa hoidja hinnangul manustati neist 43% (16 236 annust) vähemalt 65-aastastele.

Alates jaanuarist 2025 on Euroopa Liidu (EL) Prantsusmaa ülemeredepartemangudes olnud Chikungunya viirushaiguse suur puhang, mille tõttu algatati vaktsineerimiskampaania, mis on suunatud vähemalt 65-aastastele, kellel on raske haiguse risk. Hiljem laiendati kampaaniat hõlmama kõiki vähemalt 18-aastasi. 25. aprilli 2025 seisuga olid Prantsuse Réunioni ülemereterritooriumid teatanud Chikungunya viirushaiguse üle 44 000 kinnitatud juhtumist, millest vähemalt 9 olid surmlõppega<sup>2</sup>.

28. aprillil 2025 teatas müügiloa hoidja EMA-le tekkiva ohutusprobleemina 2 raskest juhtumist pärast Ixchigiga vaktsineerimist. 29. aprillil 2025 alustati kõrvaltoimete signaali menetlust seoses eakate patsientide hospitaliseerimisega.

30. aprilli 2025 seisuga on müügiloa hoidja teatanud Ixchigiga vaktsineerimisele järgnenud raskete kõrvalnähtude 15 juhtumist ELis ja mujal. ELis teatatud 9 raskest kõrvalnähest 4 esinesid vähemalt 80-aastastel patsientidel, kellel oli mitu kaasuvat haigust ja kes vajasisid haiglaravi. Kaks (2) neist juhtudest hõlmasid raskeid neuroloogilisi tüsistusi 84-aastastel, mis põhjustasid 1 juhul surma ja teine patsient taastus haiglas. Mõlemal inimesel tuvastati Chikungunya viiruse vaktsiinitüvi kehavedelikes polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil. Tulemusena soovitas Prantsusmaa tervishoiuamet (*Haute Autorité de Santé*) peatada ajutiselt vähemalt 65-aastaste vaktsineerimise Ixchigiga, kuni vajalikud uuringud on valmis<sup>3</sup>. USAs hõlmasid 6 teatatud juhtumit raskeid neuroloogilisi või kardioloogilisi kõrvalnähte pärast vaktsineerimist vähemalt 67-aastastel reisijatel (allikas: vaktsiinide kõrvaltoimetest teatamise süsteem (VAERS))<sup>4</sup>. 5 neist isikutest hospitaliseeriti ja kõik tervenesisid. Kõigil 6 patsiendil olid kaasuvad haigused. Kuigi müügiloa hoidjal ei õnnestunud määrata põhjuslikku seost, hindas vähemalt üks kliinilise immuniseerimise ohutuse hindamise (CISA) ekspert vaktsineerimise seost raskete kõrvalnähtudega usutavaks. Sel põhjusel soovitas USA haiguste ennetamise ja tõrje keskuste (CDC) immuniseerimistavade nõuandekomitee (ACIP) oma 16. aprilli koosolekul ettevaatusmeetmeid üle 65-aastaste vaktsineerimisel, sõltuvalt kokkupuuteriskist<sup>5</sup>. Hiljem, mais avaldasid USA toidu- ja raviamet (FDA) ja CDC ühise ohutusteatise, milles soovitasid peatada vaktsiini kasutamise vähemalt 60-aastastel<sup>6</sup>.

5. mail 2025 algatas Euroopa Komisjon ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju Ixchigi kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjaomased müügiloa säilitada, muuta, peatada või tühistada. Lisaks palus komisjon ametilt /

ravimiohutuse riskihindamise komiteelt võimalikult kiiresti arvamust, kas on vaja võtta ajutisi meetmeid, et tagada selle vaktsiini ohutu ja efektiivne kasutamine.

7. mail 2025 soovitas komitee ajutise meetmena, et Ixchiq peab olema vastunäidustatud vähemalt 65-aastastele, kuni kestab läbivaatamismenetlus ja kõiki kättesaadavaid andmeid hinnatakse põhjalikult<sup>7</sup>.

Komitee arvestas kõiki kättesaadavaid andmeid, sealhulgas müügiloo hoidja esitatud andmeid ning kõigi Ixchiqiga seotud juhtumiteadete EudraVigilance'i analüüsi. Kõige asjakohasema teabe kokkuvõtte on allpool.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõtte**

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi Ixchiqi uued ohutusandmed, sealhulgas turustamisjärgsed ohutusandmed. Uusi mittekliinilisi ega kliinilisi ohutusandmeid ei tuvastatud. Lisaks ei ole läbivaatamismenetluses kättesaadavaks saanud andmeid kliinilise efektiivsuse kohta.

Uued turustamisjärgsed ohutusandmed viitavad raskete kõrvaltoimete suurenenud riskile eakatel (22 rasket haigusjuhtu 28st (79%) vähemalt 65-aastastel) ja isikutel, kellel on vähemalt üks krooniline ja/või ohjamata seisund. 26 patsiendil 28st (93%) esines kaasnevaid haigusi. 2 juhtumi korral ei esitatud terviselugu. 23 patsiendil 26st kaasuva haigusega patsiendist oli mitu kaasuvat haigust, peamiselt kroonilised, näiteks hüpertensioon, diabeet ja kardiovaskulaarhaigus. Komitee oli seisukohal, et raskete kõrvaltoimete suurem risk eakatel täiskasvanutel tuleneb tõenäoliselt vaktsiiniviiruse replikatsiooni väiksemast immunoloogilisest kontrollist, mis on tingitud immunosenestentsist (immuunsüsteemi vähenenud toime eakatel) ja/või muudest olemasolevatest immuunkomprimeerivatest seisunditest. Sarnaseid tähelepanekuid on tehtud ka teiste nõrgestatud elusvaktsiinidega. Samas ei õnnestunud komiteel seoses teatatud kaasuvate haiguste või samaaegsete ravimitega tuvastada ilmselt mustrit, mis tekitaks vaktsineerimise järel suurema kõrvaltoimete tekke riski. Lisaks vanusele ja tervisele on raskeid juhtumeid esinenud rohkem meestel (22/28 (79%)). Ei ole teada, kas see on seotud sooliste erinevustega vaktsiiniga kokkupuutel, riskitegurite levimuses või immuunsüsteemi võimes ohjata vaktsiiniviirust. Samad riskitegurid võivad esineda ka naistel, seepärast ei saanud komitee teha järeldusi riskide eristamise kohta.

Läbivaadatud juhtumid viitasid Chikungunya viirushaiguse taoliste kõrvaltoimete muustrile ja raskele reaktogeensusele, millega kaasnesid üldtervise halvenemine, kukkumine, krooniliste seisundite ägenemine, südame- ja neuroloogilised nähud, mis 18 juhul hõlmasid hospitaliseerimist ja 3 juhul surma. Enamikul rasketest juhtudest peeti kõrvalnähte seotuks Ixchiqiga või võimalikku seost ei saanud välistada. Tuleb märkida, et pärast Ixchiqi manustamist hinnati põhjuslik seos tõenäoliselt 84-aastase mehe surmajuhumi korral, kellel oli viiruslik entsefaliit ja äge neerupuudulikkus. Seda juhtumit peeti hästi dokumenteerituks, sest PCR ja sekveneerimine kinnitasid vaktsiinivõrre esinemist veres ja ajuvedelikus. Selle juhtumi põhjal ja arvestades nõrgestatud elusvaktsiinide laiemat konteksti seoses harvaesinevate, kuid bioloogiliselt usutavate neurotroopsete kõrvaltoimetega (nt entsefaliit või meningiit), järeldas komitee, et entsefaliidi lisamine Ixchiqi ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.8 on põhjendatud. See surmlõppega entsefaliidijuhtum ja veel üks aseptilise meningiidi juhtum tõstatasid küsimuse vaktsiiniviiruse ebapiisava nõrgestamise või virulentsuse taastumise kohta. Komitee märkis siiski, et virulentsuse taastumise riski peetakse väikseks, sest on tõendatud nõrgestamismeetodi geneetiliselt stabiilne olemus. Samuti ei viidanud midagi, et täheldatud juhtumid oleksid seotud kvaliteedipuuduste või kõrvalekalletega.

Üldiselt esineb eespool kirjeldatud turustamisjärgse ohutushindamisega seoses andmete teatud määramatust. Kõige raskemad kõrvalnähud esinevad mitme kaasuva haigusega patsientidel, mis raskendab vaktsiini kõrvaltoimete ja muudest teguritest tingitud kõrvaltoimete eristamist. Lisaks oli Réunionis üldiselt keeruline eristada vaktsiiniviirust ja metsiktüüpi viirust inimestel, kes teatasid Chikungunya viirushaiguse taolistest juhtumitest, sest kõik juhtumid ei hõlmanud teavet Chikungunya

viiruse tüvespetsiifiliste testide kohta. Samuti esineb teatud määramatust vaktsiiniga kokkupuute hinnangutes ja nende arvandmete üksikasjaliku stratifitseerimise puudumine on takistanud raskete kõrvalnähtude esinemissageduse täpseid arvutusi. Lisaks suurendavad määramatust veelgi passiivse ravimiohutuse järelevalve piirangud, näiteks mitteteatamine.

Lisaks turustamisjärgsete ohutusandmetega seotud piirangutele on raskendanud kasulikkuse ja riski hindamist Ixchiqui kliinilise efektiivsuse andmete puudumine, mida tuleb veel kinnitada uuringutega pärast kavandatud müügiloo saamist. Uues perioodilises ohutusaruandes nõutakse müügiloo hoidjalt ühe aasta jooksul valideeritud meetodikal põhinevat riski-kasulikkuse analüüsi eri stsenaariumide kohta, arvestades vanust ja epidemioloogilist olukorda.

Käesoleva läbivaatamismenetluse alguses leidis komitee, et arvestades täheldatud juhtumite raskust ja piiratud ohutusandmeid vähemalt 65-aastaste populatsiooni kohta, on asjakohane ajutiselt piirata selle vanuserühma kokkupuudet vaktsineerimisega Ixchiqui abil. Pärast kättesaadavate andmete põhjalikku läbivaatamist leidis komitee siiski, et seda populatsiooni ei saa välistada vaktsineerimisest. Eakatel on suurem risk metsiktüüpi Chikungunya viiruse infektsioonist põhjustatud raske või tüsistustega Chikungunya viirushaiguse tekkeks ning seepärast on vaktsineerimine neile tõenäoselt kasulik. Lisaks viitavad andmed, et raskete kõrvaltoimete risk oleneb vanusest ja isiku terviseloost, mitte ei jaotu eakate populatsioonis ühtlaselt. Tervishoiutöötajad peavad Ixchiqui kasutamist seega hoolikalt hindama individuaalselt ja vanusest sõltumata. Et vaktsiini kasulikkus on suurem kui selle riskid, järeltas komitee, et vähemalt 65-aastastele kehtiv ajutine vastunäidustus tuleb kustutada (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.1 ja 4.3).

On oluline, et ei saa välistada raskete kõrvaltoimete esinemist kaasuvate haigustega noorematel täiskasvanutel. Sellised juhtumid esinesid turustamisjärgsetes andmetes. Andmeid peetakse siiski piiratuks. Seega tuleb praegu kavandatavate täiendavate ravimiohutuse järelevalve meetmete raames (müügiloo saamise järgne ohutusuuring VLA1553-401 ja prospektiivne ohutuse kohortuuring VLA1553-406) jälgida ohutust 12–64-aastastel, kellel esinevad nõrgenenud või halvasti reguleeritud immuunvastusega seotud kliinilised seisundid. Samu uuringuid tuleb kasutada Ixchiqui ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks vähemalt 65-aastastel, kellel on kroonilised seisundid. Selleks peab müügiloo hoidja esitama teostatavuse hindamise aruanded.

Arvestades täheldatud raskeid kõrvaltoimeid ja piiratud teavet riski kohta noorematel täiskasvanutel, kellel on kroonilised ja/või ohjamata seisundid, järeltas komitee, et Ixchiquit tohib kõigile patsientidele manustada ainult siis, kui Chikungunya viiruse infektsiooniks on oluline risk, ning olles hoolikalt kaalutlenud võimalikke riske ja kasulikkust. Ravimiteavet tule vastavalt ajakohastada (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4). Lisaks peab ravimiteave sisaldama teavet raskete reaktsioonide kohta, millest on teatatud eakatel ja mitme kroonilise või ohjamata seisunditega isikutel (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.4 ja 4.8). Ravimiteabesse tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed koos vastavate esinemissagedustega: entsefalopaatia, entsefaliit, aseptiline meningiit, segasusseisund, sünkoop, trombotsütopeenia, halb enesetunne ja isutus (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8). Komitee täheldas Ixchiqui kasutamise juhtumeid ka immuunpuudulikkusega või immuunsupresseeritud patsientidel ning soovitati täpsustada nende isikute vastunäidustuse sõnastust (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.3). Üldiselt peetakse neid ravimiteabe muudatusi piisavaks, et tervishoiutöötaja saaks enne vaktsineerimist hoolikalt hinnata eeldatavat kasulikkust ja võimalikke riske, arvestades konkreetse isiku näitajaid, sealhulgas terviseluugu, kaasuvaid haigusi, samaaegseid ravimeid, Chikungunya viiruse infektsiooni riski ja Chikungunya viirushaiguse tüsistuste riski. Nagu on praegu märgitud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1, tuleb seda vaktsiini kasutada kooskõlas ametlikele soovistustega. Levitada tuleb tervishoiutöötajate teatist.

Täiendavaid riskiminimeerimismeetmeid lisaks ravimiteabe muudatustele ei peeta vajalikuks. Ravimiohutuse järelevalve tavategevuste raames peab müügiloo hoidja esitama järgmistes

perioodilistes ohutusaruannetes trombootilise mikroangiopaatia, neurotroopsete kõrvalnähtude, neerupuudulikkuse ja trombotsütopeenias juhtude üksikasjalikud hinnangud, käsitledes põhjuslikku seost, ajalist seost ja võimalikke kaasuvaid riskitegureid. Lisaks peab müügiloa hoidja käsitlema vaktsiinide manustamist immuunkomprimeeritud isikutele.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust seoses ravimiga Ixchiq.
- Komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed. See hõlmas müügiloa hoidja esitatud andmeid ning Ixchiqi kasutamise järel teatatud kõrvaltoimeid andmebaasis EudraVigilance.
- Komitee tuvastas mitu probleemset juhtu, sealhulgas kolm surmajuhtumit. Komitee märkis, et enamik rasketest juhtumitest esines vähemalt 65-aastastel ning mitme kroonilise ja/või ohjamata seisundiga isikutel.
- Komitee oli seisukohal, et raskete kõrvaltoimete suurem risk eakatel täiskasvanutel võib olla seotud vaktsiiniviruse replikatsiooni väiksema kontrolliga, mis on tingitud immunosenesentsist (immuunsüsteemi vähenenud toime eakatel) ja olemasolevate immuunkomprimeerivate seisunditega.
- Komitee oli arvamisel, et vaktsineerimine on tõenäolisemalt kasulik eakatele, sest sellel patsiendirühmal on suurem hospitaliseerimise ja surma risk Chikungunya viiruse raske infektsiooni tõttu. Et vaktsiini kasulikkus on suurem kui selle riskid, järeltas komitee, et Ixchiqit tohib manustada 65-aastastele ja vanematele isikutele. Tulemusena tuleb tühistada ajutine vastunäidustus vähemalt 65-aastastele.
- Komitee oli arvamisel, et raskete kõrvalnähtude riski teave olemasolevate seisundiga noorematel täiskasvanutel (alla 65 a) on praegu piiratud.
- Arvestades täheldatud raskeid kõrvaltoimeid ja piiratud teavet riski kohta noorematel täiskasvanutel, kellel on mitu kroonilist ja/või ohjamata seisundit, järeltas komitee, et Ixchiqit tohib kõigile patsientidele manustada ainult siis, kui on olemas oluline risk Chikungunya viiruse infektsiooni tekkeks ning olles hoolikalt kaalutlenud võimalikke riske ja kasulikkust.
- Komitee täheldas ka Ixchiqi kasutamise juhtumeid immuunpuudulikkusega või immuunsupresseeritud patsientidel ja soovitas samuti täpsustada nende vastunäidustuse sõnastust.
- Lisaks oli komitee arvamisel, et Ixchiqi ravimiteave peab kajastama praegusi teadmisi nimetatud raskete kõrvaltoimete, sealhulgas entsefaliidi esinemise kohta.

Nendel põhjustel on komitee arvamisel, et Ixchiqi kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovib komitee muuta Ixchiqi müügiloa tingimusi.

**Inimravimite komitee arvamus**

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusel alustega.

Inimravimite komitee leiab, et Ixchigi kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eelkirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta Ixchigi müügiloa tingimusi.