

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Ixchiq on elävä heikennetty chikungunya-rokote. Se sisältää ECSA/IOL-genotyypin elävää heikennettyä CHIKV-kantaa Δ5nsP3. Chikungunya-viruksen (CHIKV) infektiolta ja/tai taudilta suojaamisen tarkkaa mekanismia ei ole määritetty. Ixchiq sisältää kuitenkin CHIKV:tä neutraloivia vasta-aineita, jotka ovat keskeisessä osassa suojan antamisessa CHIKV-infektiota ja/tai tautia vastaan.

Ixchiqille myönnettiin myyntilupa EU:ssa 28. kesäkuuta 2024 aktiiviseen immunisaatioon CHIKV:n aiheuttaman taudin ehkäisemiseksi vähintään 18-vuotiailla henkilöillä. Rokotteen käyttöä laajennettiin 28. maaliskuuta 2025 vähintään 12-vuotta täyttäneisiin nuoriin Rokotteen kyky ehkäistä Chikungunya-viruksen aiheuttamaa tautia perustui päätelmiin kolmesta kliinisestä tutkimuksesta (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32). Päätelmät tehtiin immunogeenisuuden tuloksista käyttäen serologista sijaispäätetapahtumaa ja osoittaen, että yksittäinen annos käynnistää vahvoja CHIKV-spesifisiä neutraloivia vasta-ainevasteita. Ixchiq-rokotteen kliinistä tehokkuutta ja vaikuttavuutta ei ole vielä määritetty.

Myyntiluvan haltijan mukaan Réunionissa, Manner-Ranskassa (mukaan lukien merentakaiset departementit), muissa EU-maissa, Yhdysvalloissa ja Kanadassa on 13. toukokuuta 2025 mennessä annettu arviolta 37 917 rokoteannosta. Myyntiluvan haltija arvioi, että 43 prosenttia rokotteista (16 236 annosta) annettiin 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille.

Tammikuusta 2025 lähtien Euroopan unionissa Ranskan merentakaisilla departementeilla on esiintynyt laaja chikungunya-epidemia. Sen yhteydessä käynnistettiin rokotuskampanja yli 65-vuotiaille henkilöille, joilla on muita sairauksia ja joilla on riski sairastua vaikeaan tautimuotoon. Kampanja laajennettiin myöhemmin kattamaan kaikki vähintään 18-vuotiaat henkilöt. Ranskan merentakaisiin departementteihin kuuluvan Réunionin alueelta ilmoitettiin 25. huhtikuuta 2025 mennessä yli 44 000 vahvistetusta chikungunya-tapauksesta, joista ainakin yhdeksän johti kuolemaan².

Myyntiluvan haltija ilmoitti EMAlle 28. huhtikuuta 2025 kahdesta vakavasta tapauksesta, joissa Ixchiq-rokotus oli aiheuttanut turvallisuusongelman. Ikääntyneiden potilaiden sairaalahoitoa edellyttäviä haittatapahtumia koskeva ilmoitusmenettely käynnistettiin 29. huhtikuuta 2025.

Myyntiluvan haltija oli 30. huhtikuuta 2025 mennessä ilmoittanut 15 vakavasta haittatapahtumasta Ixchiq-rokotuksen jälkeen sekä Euroopan unionissa että sen ulkopuolella. EU:sta ilmoitetuista yhdeksästä vakavasta haittatapahtumasta neljä ilmeni yli 80-vuotiailla henkilöillä, joilla oli useita muita samanaikaisia sairauksia ja jotka tarvitsivat sairaalahoitoa. Kahdessa tapauksessa vakavia neurologisia komplikaatioita ilmeni 84-vuotiailla henkilöillä. Toisessa tapauksessa potilas kuoli, toinen potilas toipui sairaalassa. Molemmilla henkilöillä chikungunya-viruksen rokotekanta havaittiin kehon nesteissä polymeraasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). Näin ollen Ranskan kansanterveysviranomaisen (*Haute Autorité de Santé*) suositteli, että Ixchiq-rokotteen antaminen keskeytetään väliaikaisesti 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille siihen asti, kunnes tarvittavat tutkimukset on saatu päätökseen³. Yhdysvalloissa ilmoitetut kuusi tapausta olivat vakavia neurologisia tai sydänperäisiä haittatapahtumia, jotka koskivat vähintään 67-vuotiaita matkailijoita (lähde: Rokotteiden haittatapahtumien raportointijärjestelmä Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS))⁴. Viisi näistä henkilöistä joutui sairaalahoitoon, mutta kaikki toipuivat. Kaikilla kuudella potilaalla oli muita samanaikaisesti esiintyviä sairauksia. Vaikka myyntiluvan haltija ei voinut määrittää syyssuhdetta, rokotuksen ja vakavien haittatapahtumien yhteyden arvioi todennäköiseksi ainakin yksi kliinisen immunisaation turvallisuusarvioinnin (CISA) asiantuntija. Siksi Yhdysvaltojen tautien ehkäisy- ja -valvontakeskuksen (CDC) alainen immunisaatiokäytäntöjä käsittelevä neuvoa-antava komitea (ACIP) suositteli 16. huhtikuuta 2025 pitämässään kokouksessa noudattamaan varovaisuutta yli 65-vuotiaiden henkilöiden rokottamisessa heidän altistumisriskiään mukaisesti⁵. Myöhemmin toukokuussa

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ja CDC julkaisivat yhdessä turvallisuustiedotteen, jossa suositeltiin rokotteen käytön keskeyttämistä 60-vuotiailla ja sitä vanhemmilla henkilöillä⁶.

Euroopan komissio käynnisti 5. toukokuuta 2025 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn lääketurvatoiminnan tietojen perusteella ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Ixchiqin hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, tulisiko asianomaiset myyntiluvat pitää voimassa, tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi virastoa / lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa antamaan mahdollisimman pian lausunnon siitä, edellyttääkö lääkevalmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistaminen väliaikaisia toimenpiteitä.

PRAC suositteli uudelleentarkastelun ollessa käynnissä 7. toukokuuta 2025 väliaikaisena toimenpiteenä, että Ixchiq katsotaan vasta-aiheiseksi 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille ja että kaikki saatavilla olevat tiedot arvioidaan perusteellisesti⁷.

PRAC tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, myös myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja, sekä EudraVigilance-tietokannan analyysia kaikista Ixchiqiin liittyvistä tapausselostuksista. Seuraavassa esitetään yhteenveto tärkeimmistä tiedoista.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

PRAC tarkasteli Ixchiqin uudet turvallisuustiedot, joihin sisältyi markkinoille saattamisen jälkeen saatuja turvallisuustietoja. Uusia ei-kliinisiä tai kliinisiä turvallisuustietoja ei identifioitu. Arvioinnin yhteydessä ei myöskään saatu tietoja kliinisestä tehosta tai tehokkuudesta.

Uudet markkinoille saattamisen jälkeen saadut turvallisuustiedot osoittavat, että vakavien haittavaikutusten riski on kasvanut ikääntyneillä henkilöillä (vähintään 65-vuotiailla 22 tapausta 28:sta eli 79 % ilmoitetuista tapauksista) ja henkilöillä, joilla on vähintään yksi krooninen sairaus ja/tai sairaus, joka ei ollut hallinnassa. 26 tapauksessa 28:sta (93 %) potilailla oli muita sairauksia. Kahdessa tapauksessa potilaan terveydentilaa ja terveydellistä taustaa ei ilmoitettu. Niistä 26 tapauksesta, joissa potilaalla oli muita sairauksia, 23 potilaalla oli useita samanaikaisia sairauksia. Ne olivat enimmäkseen kroonisia sairauksia (verenpainetauti, diabetes mellitus ja sydän- ja verisuonitauti). PRAC katsoi, että suurempi vakavien haittavaikutusten riski vanhuksilla johtuu todennäköisesti siitä, että vanhenemisen takia (ikäntymiseen liittyvä immuunijärjestelmän heikkeneminen) rokoteviruksen replikaation immunologinen säätely on heikentynyt ja/tai että henkilöllä on muita immunitettia heikentäviä sairauksia. Samanlaisia havaintoja on tehty muista elävistä heikennetyistä rokotteista. Mitä tulee raportoituihin altistaviin muihin sairauksiin tai lääkkeiden haitalliseen yhteiskäyttöön, PRAC ei kyennyt tunnistamaan selvää mallia, joka altistaisi suuremmalle haittavaikutusten riskille rokotuksen jälkeen. Iän ja terveydellisen taustan lisäksi miehillä on ilmoitettu enemmän vakavia tapauksia (22/28 eli 79 % tapauksista). Ei tiedetä, liittyykö tämä sukupuolten välisiin eroihin rokotealtistuksessa, riskitekijöiden esiintyvyyteen vai immuunijärjestelmän kykyyn hallita rokotevirusta. Koska naisilla voi olla samat riskitekijät, PRAC ei voinut erotella riskejä sukupuolten välillä.

Tutkituissa tapauksissa ilmeni chikungunyan kaltaisia haittavaikutuksia ja vakavaa reaktogeenisuutta. Tämä aiheutti potilaan yleisen terveyden heikkenemistä, kaatumisonnettomuuksia, kroonisten sairauksien pahenemista, sydäntapahtumia ja neurologisia tapahtumia, jotka 18 tapauksessa vaativat sairaalahoitoa ja kolmessa tapauksessa johtivat kuolemaan. Valtaosassa vakavista tapauksista katsottiin liittyvän Ixchiqiin, tai ainakaan mahdollista yhteyttä ei voitu sulkea pois. Huomautettakoon, että syysuhde arvioitiin todennäköiseksi kuolemaan johtaneessa tapauksessa, jossa 84-vuotiaalla miehellä oli viruksenkefaliitti ja akuutti munuaisten vajaatoiminta Ixchiq-rokotuksen jälkeen. Tapausta pidettiin hyvin dokumentoituna, koska PCR-tutkimus ja sekvensointi vahvistivat rokotekannan

esiintymisen sekä veressä että aivo-selkäydinnesteessä. Tämän tapauksen perusteella ja ottaen huomioon elävät heikennetyt rokotteet laajemmassa kontekstissa, joka on yhdistetty harvinaisiin mutta biologisesti uskottaviin neurotrooppisiin haittatapahtumiin, kuten enkefaliittiin tai aivokalvontulehdukseen, PRAC piti enkefaliitin sisällyttämistä Ixchigin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 on perusteltuna. Tämä kuolemaan johtanut enkefaliitti ja aseptinen meningiitti herättivät kysymyksen siitä, oliko rokoteviruksen heikentyminen ollut riittämätöntä tai palautuiko se virulentiksi. PRAC totesi kuitenkin, että virulenssiriski on vähäinen, sillä heikentämismenetelmä on osoittautunut geneettisesti vakaaksi. Ei myöskään ollut viitteitä siitä, että havaitut tapaukset voisivat liittyä laadullisiin puutteisiin tai poikkeamiin.

Kaiken kaikkiaan myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen turvallisuusarviointiin liittyy joitakin edellä kuvattuja epävarmuustekijöitä. Vakavimpia haittatapahtumia esiintyi potilailla, joilla oli useita muita sairauksia. Tämä vaikeutti rokotteeseen liittyvien haittavaikutusten ja muista tekijöistä johtuvien haittavaikutusten erottamista toisistaan. Lisäksi Réunionissa rokoteviruksen ja luonnonvaraisen viruksen erottaminen toisistaan oli yleisesti vaikeaa niiden henkilöiden osalta, jotka ilmoittivat chikungunyan kaltaisista tapahtumista, koska kaikista tapauksista ei saatu tietoja CHIKV:n kantakohtaisista testeistä. Myös rokotteille altistumista koskeviin arvioihin liittyy jonkin verran epävarmuutta, ja näiden lukujen yksityiskohtaisen osituksen puute esti vakavien haittatapahtumien määrän tarkan määrittämisen. Myös passiivisen lääketurvatoiminnan puutteet, kuten aliraportointi, lisäävät epävarmuutta entisestään.

Markkinoille saattamisen jälkeisiin turvallisuustietoihin liittyvien puutteiden lisäksi hyödyn ja riskien arviointia hankaloitti Ixchigin kliinistä tehokkuutta tai vaikuttavuutta koskevien tietojen puuttuminen. Nämä tiedot on vahvistettava suunnitelluissa myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan haltijaa pyydetään esittämään tulevassa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa vuoden kuluessa riski-hyötyanalyysi validoitua menetelmää käyttäen eri skenaarioista, joissa otetaan huomioon ikä ja epidemiologiset olosuhteet.

Tämän tarkastelun alussa PRAC katsoi, että kun otetaan huomioon havaittujen tapahtumien vakavuus ja vähintään 65-vuotiaista väestöä koskevat puutteelliset turvallisuustiedot, tämän ikäryhmän altistumista Ixchiq-rokotuksille oli aiheellista rajoittaa väliaikaisesti. Saatavilla olevien tietojen perusteellisen tarkastelun jälkeen PRAC kuitenkin katsoi, että kyseistä ikäryhmää ei pitäisi jättää rokottamatta. Vanhuksilla on kasvanut riski sairastua luonnonvaraisen CHIKV-infektion aiheuttamaan vakavaan tai komplisoituneeseen chikungunyaan, joten he hyötyvät rokotuksesta muita todennäköisemmin. Lisäksi tiedot viittaavat siihen, että vakavien haittavaikutusten riski vaihtelee iän ja yksilöllisen terveydentilan mukaan sen sijaan, että se jakautuisi tasaisesti ikääntyvälle väestölle. Näin ollen terveydenhuollon ammattilaisten on arvioitava huolellisesti ja yksilöllisesti, käytetäänkö Ixchiq-valmistetta, iästä riippumatta. Koska rokotteen hyöty on sen riskejä suurempi, PRAC katsoi, että väliaikainen vasta-aihe vähintään 65-vuotiaille henkilöille pitäisi poistaa (valmisteyhteenvedon kohdat 4.1 ja 4.3).

Ei voida myöskään sulkea pois sitä mahdollisuutta, että vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä nuorilla aikuisilla, joilla on muita samanaikaisia sairauksia. Tällaisista tapauksista raportoitiin markkinoille saattamisen jälkeisissä tiedoissa. Tietoja pidetään kuitenkin puutteellisina. Näin ollen parhaillaan suunnitelluissa lääketurvatoiminnan lisätoimissa (myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus VLA1553-401 ja prospektiivinen kohorttitutkimus VLA1553-406) edellytetään, että 12–64-vuotiaiden henkilöiden, joilla on kliininen tila ja heikentynyt tai puutteellinen immuunivaste, turvallisuutta on seurattava. Näillä tutkimuksilla on myös selvitettävä tarkemmin Ixchigin turvallisuutta vähintään 65-vuotiailla henkilöillä, joilla on kroonisia sairauksia. Tätä varten myyntiluvan haltijan on toimitettava toteutettavuusarvioinnin raportit.

Kun otetaan huomioon havaitut vakavat reaktiot ja vähäiset tiedot riskistä nuorilla aikuisilla, joilla on kroonisia sairauksia ja/tai joiden sairaudet eivät ole hallinnassa, PRAC totesi, että Ixchiq-valmistetta olisi annettava kaikille vain, jos on olemassa merkittävä chikungunya-infektion riski ja kun mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitu huolellisesti. Valmistetiedot on päivitettävä vastaavasti (valmisteyhteenvedon kohta 4.4). Lisäksi valmistetietoihin tulisi sisällyttää tiedot ilmoitetuista vakavista reaktioista vanhuksilla ja henkilöillä, joilla on useita kroonisia sairauksia tai sairauksia, jotka eivät ole hallinnassa (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8). Valmistetietoihin on lisättävä seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheysineen: enkefalopatia, enkefaliitti, aseptinen meningiitti, sekavuus, pyörtyminen, trombosytopenia, huonovointisuus ja heikentynyt ruokahalu (valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Koska PRAC pani merkille myös Ixchiqin käyttötapaukset henkilöillä, joilla on immuunikato tai jotka ovat immuunipuutteisia, suositeltiin selvittämään vasta-aiheen sanamuotoa tällaisten henkilöiden osalta (valmisteyhteenvedon kohta 4.3). Kaiken kaikkiaan näiden valmistetietojen muutosten katsotaan riittävän siihen, että terveydenhuollon ammattilainen voi ennen rokotusta tehdä huolellisen arvioinnin odotettavissa olevista hyödyistä ja mahdollisista riskeistä ottaen huomioon henkilön ominaisuudet, kuten sairaushistorian, muut sairaudet, samanaikaisen lääkityksen, CHIKV-infektion riskin ja chikungunya-taudin komplikaatioiden riskin. Kuten valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 tällä hetkellä todetaan, rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti. Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote.

Tuotetietojen muutosten lisäksi ei katsota tarpeelliseksi toteuttaa muita lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi. Osana rutiininomaisia lääketurvatoimia myyntiluvan haltijan tulisi sisällyttää tuleviin turvallisuuskatsauksiin yksityiskohtaiset arviot tromboottisen mikroangiopatian, neurotrooppisten haittatapahtumien, munuaisten vajaatoiminnan ja trombosytopenian tapahtumista ja käsiteltävä syysuhdetta, ajallista suhdetta ja mahdollisia taustalla olevia riskitekijöitä. Lisäksi myyntiluvan haltijan on keskusteltava rokotteen antamisesta henkilöille, joilla on heikentynyt immunitetti.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Ixchiq-rokotetta.
- PRAC tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja. Tähän sisältyivät myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot sekä Ixchiqin käytön jälkeen EudraVigilanssissa ilmoitetut haittavaikutukset.
- PRAC havaitsi useita huolta aiheuttavia tapauksia, muun muassa kolme kuolemaan johtanutta tapaus. PRAC totesi, että suurin osa vakavista tapauksista koski 65-vuotiaita ja sitä vanhempia henkilöitä sekä henkilöitä, joilla oli useita kroonisia sairauksia ja/tai sairauksia, jotka eivät olleet hallinnassa.
- PRAC katsoi, että suurempi vakavien haittavaikutusten riski vanhuksilla saattaa johtua heikentyneestä rokoteviruksen replikaation säätelystä (ikäntymisestä johtuva immuunijärjestelmän heikkeneminen) ja muista immunitettia heikentävistä sairauksista.
- PRAC katsoi, että vanhukset hyötyvät todennäköisemmin rokotuksista, koska kyseisellä väestöllä on suurempi riski joutua sairaalahoitoon ja kuolla vakavan chikungunya-infektion vuoksi. Koska rokotteen hyöty on sen riskejä suurempi, PRAC katsoi, että Ixchiq-valmistetta voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille. Siksi 65-vuotiaita ja sitä vanhempia henkilöitä koskeva väliaikainen vasta-aihe on poistettava.
- PRAC katsoi, että tiedot vakavien haittavaikutusten riskistä nuoremmilla (alle 65-vuotiailla) aikuisilla, joilla on perussairauksia, ovat tällä hetkellä puutteelliset.

- Kun otetaan huomioon havaitut vakavat reaktiot ja vähäiset tiedot riskistä nuorilla aikuisilla, joilla on useita kroonisia sairauksia ja/tai sairauksia, jotka eivät ole hallinnassa, PRAC totesi, että Ixchiq-valmistetta olisi annettava kaikille vain, jos on olemassa merkittävä chikungunya-infektion riski ja kun mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitu huolellisesti.
- PRAC pani merkille myös Ixchiqin käytön henkilöillä, joilla on immuunikato tai jotka ovat immuunipuutteisia, ja suositteli selvittämään tällaisia henkilöitä koskevan vasta-aiheisuuden sanamuotoa.
- Lisäksi PRAC katsoi, että Ixchiqin valmistetiedoissa olisi otettava huomioon nykyiset tiedot näiden vakavien haittavaikutusten, myös enkefaliitin, esiintymisestä.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Ixchiqin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että Ixchiqin myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Ixchiqin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Ixchiqin myyntilupien ehtoja muutetaan.