

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ixchiq je živo atenuirano cjepivo protiv chikungunye. Sadržava živi atenuirani CHIKV soj Δ5nsP3 genotipa ECSA/IOL. Točan mehanizam zaštite od infekcije virusom chikungunya (CHIKV) i/ili bolesti uzrokovane tim virusom nije utvrđen. Međutim, Ixchiq potiče stvaranje neutralizirajućih protutijela protiv CHIKV-a koja imaju važnu ulogu u zaštiti od infekcije i/ili bolesti CHIKV-a.

Za cjepivo Ixchiq izdano je 28. lipnja 2024. odobrenje za stavljanje u promet u EU-u za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti uzrokovane CHIKV-om u osoba u dobi od 18 godina i starijih, a 28. ožujka 2025. prošireno je na adolescente u dobi od 12 godina i starije. Sposobnost cjepiva da spriječi bolest uzrokovanu CHIKV-om izvedena je iz rezultata imunogenosti triju kliničkih ispitivanja (VLA1553-301, VLA1553-302 i VLA1553-32) u kojima je primijenjen serološka zamjenska mjera ishoda i dokazano je da jedna doza izaziva snažne odgovore neutralizacijskih protutijela specifičnih za CHIKV. Valja napomenuti da je još uvijek potrebno kvantificirati kliničku učinkovitost i djelotvornost cijepljenja cjepivom Ixchiq.

Kako navodi nositelj odobrenja za stavljanje u promet, procjenjuje se da je do 13. svibnja 2025. primijenjeno 37 917 doza na otoku Réunionu te u kontinentalnoj Francuskoj (uključujući prekomorske departmane), drugim zemljama EU-a, Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet procijenio je da je njih 43 % (16 236 doza) dano osobama u dobi od 65 i više godina.

Od siječnja 2025. veliko izbijanje chikungunye pogađa francuske prekomorske departmane Europske unije (EU), zbog čega je pokrenuta kampanja cijepljenja usmjerena na pojedince starije od 65 godina s komorbiditetima koji su izloženi riziku od teškog oblika bolesti. Kampanja je kasnije proširena kako bi obuhvatila sve osobe u dobi od 18 godina i starije. Do 25. travnja 2025. prijavljeno je više od 44 000 potvrđenih slučajeva bolesti chikungunye iz francuskih prekomorskih područja otoka Réuniona, uključujući najmanje 9 slučajeva sa smrtnim ishodom².

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet prijavio je 28. travnja 2025. EMA-i 2 ozbiljna slučaja nakon cijepljenja cjepivom Ixchiq u okviru novog sigurnosnog pitanja. Dana 29. travnja 2025. pokrenut je postupak signalizacije o štetnim događajima koji zahtijevaju hospitalizaciju starijih bolesnika.

Do 30. travnja 2025. nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) prijavio je 15 slučajeva ozbiljnih štetnih događaja nakon cijepljenja cjepivom Ixchiq u EU-u i izvan njega. Od 9 ozbiljnih slučajeva prijavljenih iz EU-a, 4 slučaja javila su se u osoba starijih od 80 godina s više postojećih komorbiditeta za koje je bila potrebna hospitalizacija. Dva (2) od tih slučajeva uključivala su ozbiljne neurološke komplikacije kod osoba u dobi od 84 godine, što je u 1 slučaju dovelo do smrtnog ishoda, dok se drugi bolesnik oporavljao u bolnici. U obje je osobe cjepni soj virusa chikungunya otkriven u tjelesnim tekućinama metodom lančane reakcije polimerazom (PCR). Stoga je francusko tijelo za javno zdravstvo (*Haute Autorité de Santé*) preporučilo privremenu obustavu cijepljenja cjepivom Ixchiq za osobe u dobi od 65 godina i starije dok se ne dovrše potrebne istrage³. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 6 prijavljenih slučajeva odnosilo se na ozbiljne neurološke ili kardiološke štetne događaje nakon cijepljenja osoba u dobi od 67 godina i starijih (izvor: Sustav za izvješćivanje o štetnim događajima u vezi s cjepivima [VAERS])⁴. Pet (5) od tih osoba hospitalizirano je i svi su se oporavili. Svih 6 bolesnika imalo je postojeće komorbiditete. Iako nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije mogao utvrditi uzročnost, barem jedan stručnjak za kliničku procjenu sigurnosti imunizacije (CISA) ocijenio je vjerojatnom povezanost cijepljenja s ozbiljnim štetnim događajima. Zbog toga je na sastanku održanom 16. travnja Savjetodavni odbor za prakse imunizacije (ACIP) Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) Sjedinjenih Američkih Država (SAD) preporučio mjere opreza pri cijepljenju osoba starijih od 65 godina, ovisno o riziku od izloženosti⁵. Kasnije su u svibnju Agencija za

hranu i lijekove SAD-a (FDA) i CDC zajednički objavili sigurnosnu komunikaciju u kojoj preporučuju prekid uporabe cjepiva za osobe u dobi od 60 godina i starije⁶.

Europska komisija (EK) pokrenula je 5. svibnja 2025. postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju podataka o farmakovigilanciji te je od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zatražila da procijeni učinak prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za Ixchiq i da izda preporuku o tome treba li relevantna odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili ukinuti. Osim toga, Europska komisija zatražila je da Agencija/PRAC što prije iznese svoje mišljenje o potrebi uvođenja privremenih mjera kako bi se zajamčila sigurna i djelotvorna primjena ovog lijeka.

PRAC je 7. svibnja 2025. kao privremenu mjeru preporučio da cjepivo Ixchiq bude kontraindicirano kod osoba u dobi od 65 godina i starijih dok je preispitivanje u tijeku te da se provede temeljita procjena svih dostupnih podataka⁷.

PRAC je razmotrio sve dostupne podatke, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, kao i analizu svih prijava slučajeva u sustavu EudraVigilance u vezi s cjepivom Ixchiq. Sažetak najvažnijih informacija iznesen je u nastavku.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

PRAC je pregledao nove podatke o sigurnosti cjepiva Ixchiq, koji su uključivali podatke o sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet. Nisu utvrđeni novi neklinički ni klinički podatci o sigurnosti. Osim toga, u kontekstu preispitivanja nisu postali dostupni podatci o kliničkoj učinkovitosti ili djelotvornosti.

Novi podatci o sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet upućuju na povećani rizik od ozbiljnih nuspojava u starijih osoba (22 od 28 ozbiljnih slučajeva [79 %] zabilježenih u osoba u dobi ≥ 65 godina) i u osoba s najmanje jednom postojećom kroničnom bolešću i/ili bolešću koja nije pod kontrolom. U dvadeset i šest (26) od 28 slučajeva (93 %) bolesnici su imali komorbiditete. U dva (2) slučaja nije zabilježena povijest bolesti. Od 26 slučajeva s komorbiditetima 23 bolesnika imalo je višestruke komorbiditete, uglavnom kronične bolesti kao što su hipertenzija, šećerna bolest i kardiovaskularne bolesti. PRAC je smatrao da je veći rizik od ozbiljnih nuspojava u starijih odraslih osoba vjerojatno rezultat lošije imunosne kontrole replikacije virusa iz cjepiva zbog imunosenescencije (smanjene funkcije imunskog sustava u starijoj dobi) i/ili drugih postojećih imunokompromitirajućih stanja. Slično je zabilježeno i za druga živa atenuirana cjepiva. Međutim, kad je riječ o prijavljenim predisponirajućim komorbiditetima ili komedikaciji, PRAC nije mogao utvrditi jasan obrazac zbog kojeg bi određene osobe imale veći rizik od nuspojava nakon cijepljenja. Osim dobi i povijesti bolesti, veći udio teških slučajeva zabilježen je u muškaraca (22/28 [79 %]). Nije poznato je li to povezano sa spolnim razlikama u izloženosti cjepivu, prevalenciji čimbenika rizika ili sposobnosti imunskog sustava da kontrolira virus iz cjepiva. Stoga, budući da isti čimbenici rizika mogu biti prisutni u žena, PRAC nije mogao donijeti zaključak o razlikama u pogledu rizika.

U pregledanim slučajevima bio je vidljiv obrazac nuspojava koje nalikuju na chikunguny i teške reaktogenosti s općim pogoršanjem zdravlja, padovima, pogoršanjem kroničnih bolesti te srčanim i neurološkim događajima, koji su u 18 slučajeva uključivali hospitalizaciju, a u 3 slučaja smrtni ishod. U većini teških slučajeva smatralo se da su događaji povezani s cjepivom Ixchiq ili se nije mogla isključiti moguća povezanost. Valja napomenuti da je uzročnost procijenjena kao vjerojatna za smrtonosni slučaj 84-godišnjeg muškarca s virusnim encefalitisom i akutnim zatajenjem bubrega nakon primanja cjepiva Ixchiq. Taj se slučaj smatrao dobro dokumentiranim jer su metoda PCR i sekvenciranje potvrdili prisutnost cjepnog soja u krvi i u cerebrospinalnoj tekućini. Na temelju tog slučaja i uzimajući u obzir širi kontekst živih atenuiranih cjepiva, koja su povezana s rijetkim, ali biološki vjerodostojnim neurotrofnim štetnim događajima kao što su encefalitis ili meningitis, PRAC je zaključio da je opravdano uključiti encefalitis u dijelove 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) za cjepivo

Ixchiq. Taj slučaj smrtonosnog encefalitisa i dodatni slučaj aseptičkog meningitisa otvorili su pitanje nedovoljne atenuacije ili ponovne pojave virulencije virusa iz cjepiva. Međutim, PRAC je napomenuo da se rizik od ponovne pojave virulencije smatra niskim zbog prirode metode atenuacije, koja je pokazala genetsku stabilnost. Osim toga, nije bilo naznaka da bi se uočeni slučajevi mogli povezati s nedostacima ili odstupanjima u pogledu kvalitete.

Općenito govoreći, postoje određene nesigurnosti u pogledu podataka u vezi s prethodno opisanom procjenom sigurnosti nakon stavljanja u promet. Najozbiljniji štetni događaji pojavili su se u bolesnika s višestrukim komorbiditetima, što otežava razlikovanje nuspojava povezanih s cjepivom i nuspojava uzrokovanih drugim čimbenicima. Osim toga, na otoku Réunionu bilo je općenito teško razlikovati virus iz cjepiva od divlje vrste virusa u osoba koje su prijavile događaje nalik virusu chikungunya jer nisu svi slučajevi uključivali informacije o testiranju specifičnom za soj CHIKV-a. Također postoji određena nesigurnost u pogledu procjena izloženosti cjepivu, a nedostatak detaljne stratifikacije tih brojeva otežao je precizne izračune stopa ozbiljnih štetnih događaja. Naposljetku, ograničenja pasivne farmakovigilancije, kao što je nedostatan izvješćivanje, dodatno pridonose toj nesigurnosti.

Osim ograničenja povezanih s podacima o sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet, procjena omjera koristi i rizika otežana je zbog nepostojanja podataka o kliničkoj učinkovitosti ili djelotvornosti za cjepivo Ixchiq, što tek treba potvrditi planiranim ispitivanjima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. U predstojećem periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka (PSUR), u roku od jedne godine od nositelja odobrenja za stavljanje u promet traži se da predstavi analizu omjera koristi i rizika primjenom validirane metodologije za različite scenarije u kojima se uzimaju u obzir dob i epidemiološki uvjeti.

Na početku ovog preispitivanja PRAC je smatrao da je, s obzirom na ozbiljnost uočenih događaja i ograničene podatke o sigurnosti u populaciji u dobi od 65 godina i više, primjereno privremeno ograničiti izlaganje cijepljenju cjepivom Ixchiq u toj dobnoj skupini. Međutim, nakon temeljitog pregleda dostupnih podataka, PRAC je smatrao da tu populaciju ne treba isključiti iz cijepljenja. Starije osobe izložene su većem riziku od ozbiljne ili komplicirane bolesti chikungunya zbog infekcije divljom vrstom virusa CHIKV te je stoga vjerojatnije da će imati koristi od cijepljenja. Osim toga, podatci upućuju na to da se rizik od ozbiljnih nuspojava razlikuje ovisno o dobi i pojedinačnoj povijesti bolesti, a ne da je ravnomjerno raspoređen u starijoj populaciji. Stoga bi zdravstveni radnici trebali pažljivo procijeniti primjenu cjepiva Ixchiq na pojedinačnoj osnovi, neovisno o dobi. Budući da koristi od cjepiva premašuju rizike, PRAC je zaključio da treba ukloniti privremenu kontraindikaciju za osobe u dobi od 65 godina i više (dijelovi 4.1. i 4.3. sažetka opisa svojstava lijeka).

Važno je napomenuti da se ne može isključiti mogućnost pojave ozbiljnih nuspojava u mlađih odraslih osoba s postojećim komorbiditetima. Takvi su slučajevi bili dostupni u podacima nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, smatra se da su podatci ograničeni. Stoga je sigurnost u osoba u dobi od 12 do 64 godine s kliničkim stanjima povezanim s narušenim ili disreguliranim imunosnim odgovorima potrebno pratiti u okviru trenutačno planiranih dodatnih farmakovigilancijskih aktivnosti (ispitivanje sigurnosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet VLA1553-401 i prospektivno kohortno ispitivanje sigurnosti VLA1553-406). Ista ispitivanja trebaju se upotrijebiti kako bi se dodatno opisala sigurnost primjene cjepiva Ixchiq u osoba u dobi od 65 godina i starijih s kroničnim bolestima. U tu svrhu nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora podnijeti izvješća o procjeni izvedivosti.

S obzirom na uočene ozbiljne reakcije i ograničene informacije o riziku u mlađih odraslih osoba s postojećim kroničnim bolestima i/ili bolestima koje nisu pod kontrolom, PRAC je zaključio da se cjepivo Ixchiq za sve osobe smije davati samo ako postoji znatan rizik od infekcije virusom chikungunya te nakon pažljivog razmatranja mogućih rizika i koristi. Informacije o lijeku potrebno je ažurirati u skladu s time (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka). Nadalje, informacije o lijeku trebale bi uključivati informacije o ozbiljnim reakcijama prijavljenima kod starijih osoba i osoba s više kroničnih bolesti ili

bolesti koje nisu pod kontrolom (dijelovi 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka). U informacije o lijeku potrebno je dodati sljedeće nuspojave s odgovarajućom učestalošću: encefalopatija, encefalitis, aseptički meningitis, zbunjenost, sinkopa, trombocitopenija, malaksalost i smanjen apetit (dio 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka). Naposljetku, budući da je PRAC ujedno zabilježio slučajeve primjene cjepiva Ixchiq u osoba s imunodeficijencijom ili imunosupresijom, preporučio je pojašnjenje teksta kontraindikacije za te osobe (dio 4.3. sažetka opisa svojstava lijeka). Općenito govoreći, te izmjene informacija o lijeku smatraju se dostatnima za informiranje zdravstvenih radnika da prije cijepljenja provedu pažljivu procjenu očekivanih koristi i potencijalnih rizika, uzimajući u obzir karakteristike pojedinca, uključujući povijest bolesti, komorbiditete, komedikaciju, rizik od infekcije CHIKV-om i rizik od komplikacija zbog bolesti chikungunye. Kako je trenutačno navedeno u dijelu 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka, primjena ovog cjepiva trebala bi biti u skladu sa službenim preporukama. Treba distribuirati pismo zdravstvenim radnicima (engl. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC).

Osim izmjena informacija o lijeku, smatra se da nisu potrebne dodatne mjere smanjenja rizika. U okviru rutinskih aktivnosti farmakovigilancije nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi u predstojeća periodička izvješća o neškodljivosti uključiti detaljne procjene događaja trombotičke mikroangiopatije, neurotropnih štetnih događaja, oštećenja bubrega i trombocitopenije, uzimajući u obzir uzročnost, vremenski odnos i potencijalne temeljne čimbenike rizika. Osim toga, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi raspravljati o primjeni cjepiva za imunokompromitirane osobe.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za cjepivo Ixchiq.
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke. To je uključivalo podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, kao i nuspojave u sustavu EudraVigilance prijavljene nakon primjene cjepiva Ixchiq.
- PRAC je utvrdio nekoliko zabrinjavajućih slučajeva, uključujući tri slučaja sa smrtnim ishodom. PRAC je napomenuo da se većina ozbiljnih slučajeva odnosi na osobe u dobi od 65 godina i starije te na osobe s više postojećih kroničnih bolesti i/ili bolesti koje nisu pod kontrolom.
- PRAC je smatrao da veći rizik od ozbiljnih nuspojava u starijih odraslih osoba može biti povezan s lošijom kontrolom replikacije virusa iz cjepiva zbog imunosenescentije (smanjene funkcije imunosnog sustava u starijoj dobi) i postojećih imunokompromitirajućih stanja.
- PRAC je smatrao da je vjerojatnije da će starije osobe imati koristi od cijepljenja jer je ta populacija izložena većem riziku od hospitalizacije i smrti zbog teške infekcije virusom chikungunye. Stoga, budući da koristi od cjepiva premašuju rizike, PRAC je zaključio da se Ixchiq može davati osobama u dobi od 65 godina i starijima. Stoga bi trebalo ukinuti privremenu kontraindikaciju za osobe u dobi od 65 godina i starije.
- PRAC je smatrao da su informacije o riziku od ozbiljnih nuspojava u mlađih odraslih osoba (mlađih od 65 godina) s postojećim zdravstvenim problemima trenutačno ograničene.
- S obzirom na uočene ozbiljne reakcije i ograničene informacije o riziku u mlađih odraslih osoba s više postojećih kroničnih bolesti i/ili bolesti koje nisu pod kontrolom, PRAC je zaključio da se cjepivo Ixchiq za sve osobe smije davati samo ako postoji znatan rizik od infekcije virusom chikungunye te nakon pažljivog razmatranja mogućih rizika i koristi.

- PRAC je ujedno zabilježio slučajeve primjene cjepiva Ixchiq u osoba s imunodeficijencijom ili imunosupresijom te je preporučio pojašnjenje teksta kontraindikacije za te osobe.
- Osim toga, PRAC je smatrao da bi informacije o lijeku Ixchiq trebale odražavati trenutačna saznanja o pojavi tih ozbiljnih nuspojava, uključujući pojavu encefalitisa.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za cjepivo Ixchiq ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

Odbor stoga preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Ixchiq.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za njegovu preporuku.

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika cjepiva Ixchiq ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku uvedu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Ixchiq.