

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az Ixchiq élő attenuált chikungunya vakcina. Az ECSA/IOL genotípusú, élő attenuált CHIKV Δ 5nsP3 törzset tartalmazza. A chikungunya vírus (CHIKV) okozta fertőzés és/vagy betegség elleni védelem pontos mechanizmusát nem határozták meg. Az Ixchiq azonban neutralizáló antitestek termelődését váltja ki a CHIKV-vel szemben, amelyek döntő szerepet játszanak a CHIKV okozta fertőzés és/vagy betegség elleni védekezésben.

Az Ixchiq 2024. június 28-án uniós forgalombahozatali engedélyt kapott a CHIKV okozta betegség megelőzésére szolgáló aktív immunizálásra 18 éves és idősebb személyeknél, majd azt 2025. március 28-án a 12 éves és idősebb serdülőkre is kiterjesztették. A vakcina CHIKV okozta betegséget megelőző képességét három klinikai vizsgálat (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) immunogenitásra vonatkozó eredményeiből vezették le, amelyek szerológiai helyettesítő végpontot használtak, és igazolták, hogy egyetlen dózis határozott CHIKV-specifikus neutralizálóantitest-válaszokat vált ki. Megjegyzendő, hogy az Ixchiq-kel végzett vakcináció klinikai hatásosságának és eredményességének mértéke még meghatározásra vár.

A forgalombahozatali engedély jogosultja szerint 2025. május 13-tól Réunion szigetén, Franciaország kontinentális részén (beleértve a tengerentúli megyéket), más uniós országokban, az Egyesült Államokban és Kanadában körülbelül 37 917 adagot adtak be. Ezek közül a forgalombahozatali engedély jogosultja úgy becsülte, hogy 43%-ot (16 236 adagot) adtak be 65 éves és idősebb személyeknek.

2025 januárja óta jelentős chikungunya-járvány érinti az Európai Unió (EU) francia tengerentúli megyéit, amely miatt a súlyos betegség kockázatának kitett, kísérő betegségekben szenvedő, 65 év feletti személyeket célzó védőoltási kampány indult. A kampányt később kiterjesztették mindenkire, aki a 18. életévét már betöltötte. 2025. április 25-én Franciaország Réunion tengerentúli megyéjében a chikungunya-betegség több mint 44 000 igazolt esetéről számoltak be, köztük legalább 9 halálos kimenetelű esetről is².

2025. április 28-án a forgalombahozatali engedély jogosultja 2 súlyos esetet jelentett az EMA-nak, amelyek egy felmerülő biztonsági probléma miatt az Ixchiq-kel való vakcinázás után jelentkeztek. 2025. április 29-én elindították az idős betegeknek a kórházi felvételt igénylő nemkívánatos eseményekre (AE) vonatkozó jelzési eljárást.

2025. április 30-tól a forgalombahozatali engedély jogosultja 15, az Ixchiq-kel történő vakcináció utáni súlyos AE-t jelentett az EU-n belül és kívül is. Az EU-ból jelentett 9 súlyos eset közül 4 olyan, 80 évesnél idősebb személyeknél fordult elő, akiknél több kísérő betegség állt fenn, és kórházi felvételre volt szükség. Az említett esetek közül kettő (2) súlyos neurológiai szövődeményekkel járt 84 éves egyéneknél, ami 1 esetben halálhoz vezetett, a másik beteg pedig kórházban lábadozott. A chikungunya vírus vakcinában levő törzsét mindkét személynél kimutatták a testfolyadékokban polimeráz láncreakció (PCR) módszerrel. Ennek következtében a francia közegészségügyi hatóság (*Haute Autorité de Santé*) az Ixchiq-kel történő vakcinázás ideiglenes felfüggesztését javasolta 65 éves és idősebb személyeknél, amíg a szükséges vizsgálatok be nem fejeződnek³. Az Amerikai Egyesült Államokban (USA) a 6 jelentett eset neurológiai vagy kardiológiai súlyos AE-kre vonatkozott 67 éves és idősebb utazók vakcinázását követően (forrás: A vakcinákkal kapcsolatos nemkívánatos események jelentési rendszere [Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS]])⁴. Ezek közül öt (5) személy került kórházba, és valamennyien felépültek. Mind a 6 betegnél fennálltak kísérő betegségek. Bár a forgalombahozatali engedély jogosultja nem tudta megállapítani az ok-okozati összefüggést, az oltás és a SAE-k összefüggését legalább egy klinikai immunizálásbiztonsági értékelési (CISA) szakértő valószínűnek ítélte. Ezért az Egyesült Államok (USA) Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központjának (CDC) az immunizálás gyakorlataival foglalkozó tanácsadó bizottsága (ACIP) az április

16-i ülésén az expozíció kockázatától függően elővigyázatosságot javasolt a 65 évesnél idősebb személyek vakcinázásakor⁵. Ezután májusban az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) és a CDC közös biztonsági közleményt adott ki, amelyben a 60 éves és idősebb személyeknél a vakcina alkalmazásának szüneteltetését ajánlotta⁶.

2025. május 5-én az Európai Bizottság (EB) a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint farmakovigilanciái adatok alapján eljárást indított, és felkérte a farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságot (PRAC), hogy értékelje a fenti aggályoknak az Ixchiq előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenn kell-e tartani, módosítani kell, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni. Ezen túlmenően az EB felkérte az Ügynökséget/PRAC-ot, hogy a lehető leghamarabb adjon véleményt arról, hogy szükség van-e ideiglenes intézkedésekre a gyógyszer biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2025. május 7-én a PRAC átmeneti intézkedésként azt javasolta, hogy a felülvizsgálat ideje alatt az Ixchiq legyen ellenjavallt a 65 éves és idősebb személyeknél, és végezzék el az összes rendelkezésre álló adat alapos értékelését⁷.

A PRAC megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által közölt adatokat, valamint az Ixchiq-kel kapcsolatos összes esetjelentés EudraVigilance-elemzését. A legfontosabb információk összefoglalása az alábbiakban található.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A PRAC áttekintette az Ixchiq-re vonatkozóan újonnan felmerülő biztonságossági adatokat, amelyek között forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatok is szerepeltek. Nem azonosítottak új nem klinikai vagy klinikai biztonságossági adatokat. Emellett a felülvizsgálat keretében nem váltak elérhetővé adatok a klinikai hatásosságról vagy eredményességről.

A forgalomba hozatal utáni, új biztonságossági adatok a súlyos mellékhatások fokozott kockázatára utalnak az időseknél (28 súlyos esetből 22-t [79%] jelentettek 65 éves és idősebb személyeknél), valamint olyan személyeknél, akiknél legalább egy krónikus és/vagy nem kontrollált egészségi probléma áll fenn. A 28 esetből huszonhat (26) esetben (93%) álltak fenn a betegeknek kísérő betegségek. Két (2) esetben nem jelentettek kórtörténetet. A kísérő betegséggel járó 26 esetből 23 betegnél állt fenn több kísérő betegség, többnyire krónikus betegségek, például magas vérnyomás, diabetes mellitus és kardiovaszkuláris betegség. A PRAC azon a véleményen volt, hogy az idősebb felnőtteknél a súlyos mellékhatások magasabb kockázata valószínűleg annak eredménye, hogy az immunszenescencia (idősebb korban az immunrendszer csökkent működése) és/vagy más, eleve fennálló, immunkompromittáló állapotok miatt gyengébb a vakcinavírus replikációjának immunológiai kontrollja. Más élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák esetében is hasonló megfigyelések születtek. A jelentett hajlamosító kísérő betegségek vagy egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek tekintetében azonban a PRAC nem tudott olyan egyértelmű mintázatot azonosítani, amely az egyéneket a vakcináció után a mellékhatások nagyobb kockázatának tenné ki. Az életkor és a kórtörténet mellett férfiaknál jelentettek nagyobb arányban súlyos eseteket (22/28 [79%]). Továbbra sem ismert, hogy ez a vakcinaexpozícióban, a kockázati tényezők prevalenciájában vagy az immunrendszernek a vakcinavírust kontrolláló képességében fennálló nemi különbségekkel függ-e össze. Ezért, mivel nőknél ugyanezek a kockázati tényezők lehetnek jelen, a PRAC nem tudott következtetésre jutni a kockázatban fennálló különbségről.

Az áttekintett esetek chikungunya-szerű mellékhatások, valamint az általános egészségi állapot romlásával, esésekkel, a krónikus egészségi problémák súlyosbodásával, kardiológiai eseményekkel és neurológiai eseményekkel járó, súlyos reaktogenitás mintázatát mutatták, amely 18 esetben kórházi felvételhez, 3 esetben pedig halálhoz vezetett. A súlyos esetek többségében az eseményeket vagy az

Ixchiq-kel összefüggőnek ítélték, vagy nem lehetett kizárni a lehetséges összefüggést. Megjegyzendő, hogy egy 84 éves férfi Ixchiq-kel való vakcinázást követő, vírusos encephalitisszel és akut veseelégtelenséggel járó, halálos kimenetelű eseténél valószínűnek értékelték az ok-okozati összefüggést. Ezt az esetet jól dokumentálnak tekintették, mivel a PCR és a szekvenálás a vérben és a liquorban is igazolta a vakcinatörzs jelenlétét. Az említett eset alapján, valamint figyelembe véve az élő attenuált vakcinák tágabb kontextusát, miszerint ezeket ritka, de biológiailag valószínűsíthető neurotróp nemkívánatos eseményekkel, például encephalitisszel vagy meningitisszel hozták összefüggésbe, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy indokolt az encephalitis felvétele az Ixchiq alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontjába. A halálos encephalitis és az aszeptikus meningitis egy további esete kérdést vetett fel a vakcinavírus virulenciájának elégtelen attenuálásával vagy reverziójával kapcsolatban. A PRAC azonban megjegyezte, hogy a virulencia reverziójának kockázata a genetikai stabilitást mutató attenuáló módszer jellege miatt alacsonynak tekinthető. Nem volt arra utaló jel sem, hogy a megfigyelt esetek minőséggel kapcsolatos hiányosságokkal vagy eltérésekkel függhetnek össze.

Összességében a fent ismertetett, forgalomba hozatal utáni biztonságossági értékelést illetően némi bizonytalanság áll fenn az adatokkal kapcsolatban. A legsúlyosabb AE-k több kísérő betegségben szenvedő betegeknél fordultak elő, ami megnehezíti a vakcinával összefüggő mellékhatások és a más tényezőkből eredő mellékhatások megkülönböztetését. Emellett Réunion szigetén a chikungunya-szerű eseményeket jelentő személyeknél a vakcinavírus és a vad típusú vírus megkülönböztetése összességében nehéz volt, mivel nem minden esetről szerepelt információ a CHIKV törzsre specifikus tesztekéről. Van némi bizonytalanság a vakcinaexpozíció becsléseit illetően is, és e számadatok részletes rétegezésének hiánya hátráltatta a súlyos AE-k arányának pontos kiszámítását. Végül pedig a passzív farmakovigilancia korlátai – például az aluljelentettség – még inkább hozzájárulnak a bizonytalansághoz.

A forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatokkal kapcsolatos korlátokon kívül az előny-kockázat értékelést bonyolította, hogy nem álltak rendelkezésre adatok az Ixchiq klinikai hatásosságáról vagy eredményességéről, amit a tervezett, engedélyezés utáni vizsgálatokkal kell még megerősíteni. A forgalombahozatali engedély jogosultját felkérlik, hogy egy soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) egy éven belül ismertessen egy validált módszertannal végzett előny-kockázat elemzést az életkort és epidemiológiai körülményeket figyelembe vevő, különböző forgatókönyvekről.

A jelen felülvizsgálat kezdetekor a PRAC úgy ítélte meg, hogy a megfigyelt események súlyosságát és a 65 éves és idősebb populációra vonatkozó, korlátozott biztonságossági adatokat figyelembe véve helyénvaló ideiglenesen korlátozni az említett korcsoport expozícióját az Ixchiq-kel történő vakcinázással szemben. A rendelkezésre álló adatok alapos felülvizsgálatát követően azonban a PRAC úgy ítélte meg, hogy ez a populáció nem zárandó ki a vakcinázásból. Az időseknél nagyobb a kockázata a vad típusú CHIKV fertőzés okozta súlyos vagy szövődményes chikungunya-betegség kialakulásának, ezért nagyobb valószínűséggel előnyös számukra a vakcina beadása. Emellett az adatok arra utalnak, hogy a súlyos mellékhatások kockázata az életkortól és az egyéni kórtörténettől függően változik, és nem egyenletesen oszlik meg az idős populációban. Ezért az Ixchiq alkalmazását az egészségügyi szakembereknek az életkortól függetlenül gondosan, egyéni alapon kell értékelniük. Mivel a vakcina előnyei meghaladják a kockázatokat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 65 éves és idősebb személyekre vonatkozó ideiglenes ellenjavallatot törölni kell (alkalmazási előírás, 4.1 és 4.3 pont).

Fontos megjegyezni, hogy az eleve kísérő betegségekben szenvedő, fiatalabb felnőtteknél nem zárható ki a súlyos mellékhatások előfordulása. Ilyen esetek szerepeltek a forgalomba hozatal utáni adatokban. Az adatok azonban korlátozottnak tekinthetők. Így a csökkent vagy nem megfelelően szabályozott immunválaszokkal járó klinikai állapotokban szenvedő, 12–64 év közötti személyeknél a jelenleg

tervezett, további farmakovigilanciái tevékenységek (a VLA1553-401 forgalomba hozatal utáni biztonsági vizsgálat és VLA1553-406 prospektív biztonsági kohorszvizsgálat) keretében kell figyelni a biztonságosságot. Ezeket a vizsgálatokat az Ixchiq biztonságosságának további jellemzésére is fel kell használni a 65 éves és idősebb, krónikus állapotokban szenvedő személyeknél. E célból a forgalombahozatali engedély jogosultjának megvalósíthatósági értékelő jelentéseket kell benyújtania.

A megfigyelt súlyos reakciók, valamint az eleve krónikus és/vagy nem kontrollált egészségi problémákban szenvedő, fiatalabb felnőtteknél fennálló kockázatról rendelkezésre álló, korlátozott információk fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Ixchiq minden személy esetében csak akkor adható be, ha a chikungunya-fertőzés kockázata jelentős, és megtörtént a lehetséges kockázatok és előnyök gondos mérlegelése. A kísérőiratokat ennek megfelelően frissíteni kell (alkalmazási előírás, 4.4 pont). A kísérőiratoknak ezenkívül információkat kell tartalmazniuk az időseknél és a több krónikus vagy nem kontrollált kísérő betegségben szenvedő személyeknél jelentett súlyos mellékhatásokról (alkalmazási előírás, 4.4 és 4.8 pont). Az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni a kísérőiratokba, a megfelelő gyakoriságokkal együtt: encephalopathia, encephalitis, aszeptikus meningitis, zavart állapot, ájulás, thrombocytopenia, rossz közérzet és csökkent étvágy (alkalmazási előírás, 4.8 pont). Végül, mivel a PRAC észlelte, hogy az Ixchiq-et immunhiányos vagy immunszupprimált személyeknél is alkalmazták, azt javasolta, hogy egyértelműsítsék az ilyen személyekre vonatkozó ellenjavallat szövegét (alkalmazási előírás, 4.3 pont). Összességében a kísérőiratok ilyen módosításait elegendőnek ítélik ahhoz, hogy az egészségügyi szakember tájékoztatást kapjon a várható előnyök és lehetséges kockázatok vakcinázás előtti, körültekintő értékeléséhez, figyelembe véve az egyén jellemzőit, beleértve a kórtörténetet, a kísérő betegségeket, az egyidejű gyógyszerkezelt, a CHIKV-fertőzés kockázatát és a chikungunya-betegség szövődményeinek kockázatát. Ahogy az alkalmazási előírás 4.1 pontjában jelenleg szerepel, a vakcina alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie. Egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levelet (egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levelek, DHPC) kell kiküldeni.

A kísérőiratok módosításain kívül további kockázatminimalizáló intézkedéseket nem tartanak szükségesnek. A rutin farmakovigilanciái tevékenységek részeként a forgalombahozatali engedély jogosultjának részletes értékeléseket kell szerepeltetnie a következő PSUR-ekben a thromboticus microangiopathia, a neurotróp nemkívánatos események, a vesekárosodás és a thrombocytopenia eseményeiről, kitérve az ok-okozati összefüggésre, az időbeli összefüggésre és a háttérben álló, lehetséges kockázati tényezőkre. Ezenkívül a forgalombahozatali engedély jogosultjának ki kell fejtenie a vakcina immunkompromittált személyeknél történő alkalmazását.

A PRAC ajánlásának indoklása

mivel:

- A PRAC megvizsgálta az Ixchiq vonatkozásában a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette az összes rendelkezésre álló adatot. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat, valamint az Ixchiq alkalmazása után az EudraVigilance adatbázisban jelentett mellékhatásokat.
- A PRAC számos aggodalomra okot adó esetet, köztük három halálos kimenetelű esetet azonosított. A PRAC megállapította, hogy a súlyos esetek többsége 65 éves és idősebb személyeket, valamint eleve több krónikus és/vagy nem kontrollált egészségi problémában szenvedő személyeket érintett.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az idősebb felnőtteknél a súlyos mellékhatások magasabb kockázata azzal függhet össze, hogy az immunszeneszcencia (idősebb korban az

immunrendszer csökkent működése) és az eleve fennálló, immunkompromittáló állapotok miatt gyengébb a vakcinavírus replikációjának kontrollja.

- A PRAC úgy vélte, hogy az idősek számára nagyobb valószínűséggel előnyös a vakcinázás, mivel ebben a populációban nagyobb a súlyos chikungunya-fertőzés miatti kórházi felvétel és elhalálozás kockázata. Ezért, mivel a vakcina előnyei meghaladják a kockázatokat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Ixchiq 65 éves vagy idősebb személyeknek beadható. Következésképpen a 65 éves és idősebb személyekre vonatkozó ideiglenes ellenjavallatot fel kell oldani.
- A PRAC úgy vélte, hogy az eleve egészségi problémában szenvedő, fiatalabb (65 év alatti) felnőtteknél jelenleg korlátozottak a súlyos mellékhatások kockázatára vonatkozó információk.
- A megfigyelt súlyos reakciók, valamint az eleve több krónikus és/vagy nem kontrollált egészségi problémában szenvedő, fiatalabb felnőtteknél fennálló kockázatról rendelkezésre álló, korlátozott információk fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Ixchiq minden személy esetében csak akkor adható be, ha a chikungunya-fertőzés kockázata jelentős, és megtörtént a lehetséges kockázatok és előnyök gondos mérlegelése.
- A PRAC észlelte, hogy az Ixchiq-et immunhiányos vagy immunszupprimált személyeknél is alkalmazták, és azt javasolta, hogy egyértelműsítsék az ilyen személyekre vonatkozó ellenjavallat szövegét.
- Ezenfelül a PRAC álláspontja az volt, hogy az Ixchiq kísérőiratainak tükrözniük kell az említett súlyos mellékhatások, ezen belül az encephalitis előfordulásával kapcsolatos jelenlegi ismereteket.

A fentieket figyelembe véve a bizottság úgy véli, hogy az Ixchiq előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat az elfogadottak szerint módosítják.

A bizottság ennek következményeként az Ixchiq forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolja.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Ixchiq előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a fentebb leírtaknak megfelelően módosítják.

A CHMP ezért az Ixchiq forgalombahozatali engedélyeire vonatkozó feltételek módosítását javasolja.