

Viðauki IV
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

IxchIQ er lifandi, veiklað bóluefni gegn chikungunya. Það inniheldur lifandi, veiklaða CHIKV Δ5nsP3 stofn af ECSA/IOL erfðagerðinni. Nákvæmur verndarferill gegn chikungunya-veiru (CHIKV) sýkingu og/eða sjúkdómi hefur ekki verið ákvarðaður. Hins vegar framkallar IxchIQ hlutleysandi mótefni gegn CHIKV sem gegna mikilvægu hlutverki í vörn gegn CHIKV sýkingu og/eða sjúkdómum.

IxchIQ var veitt markaðsleyfi innan ESB þann 28. júní 2024 fyrir virka ónæmingu til að fyrirbyggja sjúkdóma af völdum CHIKV hjá einstaklingum 18 ára og eldri, með framlengingu til unglunga 12 ára og eldri þann 28. mars 2025. Geta bóluefnisins til að koma í veg fyrir sjúkdóm vegna CHIKV var ályktað út frá niðurstöðum ónæmingargetu þriggja klínískra rannsókna (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) þar sem notaður var sermisfræðilegur staðgengilsendapunktur og sýnt var fram á að stakur skammtur veldur öflugum CHIKV-sértækum hlutleysandi mótefnasvörum. Einkum er áfram að magngreina klíniska verkun og árangur bólusetningar með IxchIQ.

Samkvæmt markaðsleyfishafa voru áætlaðir 37.917 skammtar gefnir á Réunion, meginlandi Frakklands (þar með talin erlendu umdæmin), öðrum ESB-löndum, Bandaríkjunum og Kanada þann 13. maí 2025. Markaðsleyfishafinn áætlaði að 43 % (16,236 skammtar) væru gefnir einstaklingum 65 ára og eldri.

Frá janúar 2025 hefur mikill chikungunya-faraldur geisað í frönsku handanhafsumdæmunum sem eru hluti af Evrópusambandinu (ESB), og hefur leitt til bólusetningarherferðar sem beinist að einstaklingum eldri en 65 ára með fylgisjúkdóma sem eru í hættu á alvarlegum sjúkdómum. Herferðin var síðar aukin og náði til allra einstaklinga 18 ára og eldri. Þann 25. apríl 2025 höfðu yfir 44.000 staðfest tilfelli af chikungunya-sjúkdómnum verið tilkynnt frá frönsku yfirráðasvæðum Réunion, þar af að minnsta kosti 9 banvæn tilfelli².

Hinn 28. apríl 2025 tilkynnti markaðsleyfishafi 2 alvarleg tilfelli eftir bólusetningu með IxchIQ vegna nýtilkominna öryggisvandamála hjá Lyfjastofnun Evrópu. Hinn 29. apríl 2025 var hafin merkjameðferð vegna aukaverkana (e. adverse events - AE) sem kröfðust sjúkrahúsinnlagnar hjá öldruðum sjúklingum.

Þann 30. apríl 2025 höfðu markaðsleyfishafi (e. marketing authorisation holder - MAH) tilkynnt 15 tilfelli alvarlegra aukaverkana eftir bólusetningu með IxchIQ, bæði innan og utan ESB. Af þeim 9 alvarlegu tilfellum sem tilkynnt var um frá ESB komu 4 fram hjá fólki eldra en 80 ára með marga undirliggjandi sjúkdóma og sem þurfti á sjúkrahúsinnlögnum að halda. Tvö (2) þessara tilvika fólu í sér alvarlega taugakvilla hjá 84 ára einstaklingum, sem í einu (1) tilviki leiddu til dauða á meðan hinn sjúklingurinn er að jafna sig á sjúkrahúsi. Hjá báðum einstaklingum greindist bóluefnisstofn chikungunya-veirunnar í líkamsvessum með kjarnsýrumögnunaraðferð (e. polymerase chain reaction - PCR). Af því leiðir að franska lýðheilsustofnunin (*Haute Autorité de Santé de Santé*) mælti með tímabundinni stöðvun bólusetningar með IxchIQ fyrir einstaklinga 65 ára og eldri þar til nauðsynlegum rannsóknum væri lokið³. Í Bandaríkjunum (USA) voru tilkynnt tauga- eða hjarta alvarlegar aukaverkanir eftir bólusetningu hjá ferðamönnum 67 ára og eldri (heimild: Tilkynningarkerfi fyrir aukaverkanir bóluefnis [VAERS])⁴. Fimm (5) þessara einstaklinga voru á sjúkrahúsi og hafa allir náð sér. Allir 6 sjúklingarnir voru með undirliggjandi sjúkdóma. Þrátt fyrir að markaðsleyfishafi hafi ekki getað ákvarðað orsakasamhengi var að minnsta kosti einn sérfræðingur í klínískri ónæmisáðgerð (e. Clinical Immunisation Safety Assessment - CISA) metið tengsl við alvarlegar aukaverkanir. Þess vegna mælti ráðgjafarnefnd bandarísku sóttvarnastofnunarinnar (e. Centers for Disease Control and Prevention - CDC) um bólusetningarhætti (e. Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) á fundi sínum 16. apríl með varúðarráðstöfunum við bólusetningu eldra en 65 ára og eldra, allt eftir áhættu á smiti⁵. Síðar í maí gáfu Matvæla- og lyfjaeftirlit Bandaríkjanna (FDA) og CDC sameiginlega út

öryggissamskipti þar sem mælt var með hlé á notkun bóluefnisins fyrir einstaklinga 60 ára og eldri ára⁶.

Þann 5. maí 2025 hóf framkvæmdastjórn Evrópusambandsins málsmeðferð samkvæmt 20. grein reglugerðar (EB) nr. 726/2004 vegna lyfjagátargagna og bað áhættumatsnefndina um lyfjagát (PRAC) um að meta áhrif ofangreindra áhyggna á ávinnings-áhættuhlutfall Ixchíq og gefa út tillögu um hvort viðkomandi markaðsleyfi skuli gilda áfram, breytt, frestað eða afturkallað. Auk þess fór Evrópubandalagið þess á leit við Lyfjastofnunina/PRAC að hún legði fram álit sitt, eins fljótt og auðið er, um hvort þörf sé á tímabundnum ráðstöfunum til að tryggja örugga og árangursríka notkun þessa lyfs.

Þann 7. maí 2025 mælti áhættumatsnefndin með því, sem tímabundna ráðstöfun, að Ixchíq skyldi ekki notað hjá einstaklingum 65 ára og eldri á meðan endurskoðunin stæði yfir og að ítarlegt mat yrði framkvæmt á öllum tiltækum gögnum⁷.

Áhættumatsnefndin taldi öll fyrirbyggjandi gögn, þar á meðal gögn frá markaðsleyfishafi og EudraVigilance greiningu á öllum tilvikum í tengslum við Ixchíq. Samantekt á þeim upplýsingum sem skipta mestu máli er að finna hér að neðan.

Samantekt á vísindalegu mati áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar (PRAC)

Áhættumatsnefndin fór yfir upplýsingar um öryggi Ixchíq sem fóll í sér upplýsingar um öryggi eftir markaðssetningu. Engar nýjar forklínískar eða klínískar upplýsingar um öryggi komu fram. Þar að auki hafa engar upplýsingar um klíníska virkni eða árangur orðið tiltækar í samhengi við endurskoðunina.

Nýju öryggisupplýsingarnar eftir markaðssetningu benda til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá öldruðum einstaklingum (22 af 28 alvarlegum tilfellum [79%] sem tilkynnt var um hjá einstaklingum ≥65 ára) og hjá einstaklingum með að minnsta kosti einni undirliggjandi langvinnan og/eða ómeðhöndlaðan sjúkdóm. Í tuttugu og sex (26) af 28 tilvikum (93%) voru sjúklingarnir einnig með sjúkdóma. Í tveimur tilvikum hefur ekki verið tilkynnt um læknisskoðun. Af þeim 26 tilfellum með samhliða sjúkdóma voru 23 sjúklingar með marga samhliða sjúkdóma, aðallega langvinna sjúkdóma eins og háþrýsting, sykursýki og hjarta- og æðasjúkdóma. Áhættumatsnefndin var þeirrar skoðunar að aukin hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá eldri fullorðnum væri líklega afleiðing af lakari ónæmisfræðilegri stjórn á fjölgun bóluefnisveiru vegna ónæmisöldrunar (minnkuð virkni ónæmiskerfisins á háum aldri) og/eða annarra fyrirbyggjandi ónæmisbælandi sjúkdóma. Svipaðar athuganir hafa verið gerðar með öðrum lifandi, veikluðum bóluefnum. Áhættumatsnefndin gat hins vegar ekki borið kennsl á augljóst mynstur sem myndi setja einstaklinga í aukna hættu á að fá aukaverkanir eftir bólusetningu. Auk aldurs og sjúkrasögu hefur verið greint frá hærra hlutfalli alvarlegra tilvika hjá körlum (22/28 [79%]). Ekki er vitað hvort þetta tengist kynbundnum mun á útsetningu bóluefnisins, algengi áhættuþátta eða getu ónæmiskerfisins til að hafa stjórn á veirunni í bóluefninu. Þar sem sömu áhættuþættir geta verið til staðar hjá konum gat áhættumatsnefndin ekki gert neinn greinarmun á áhættu.

Þau tilvik sem skoðuð voru sýndu mynstur aukaverkana sem líkjast chikungunya og alvarleg viðbrögð við almennri versnun heilsu, falli, versnun langvinnra sjúkdóma, hjarta- og æðasjúkdómum og taugasjúkdómum, sem í 18 tilfellum leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og í 3 tilfella til dauða. Í meirihluta hinna alvarlegu tilvika voru tilvikin annaðhvort talin tengjast Ixchíq eða ekki var hægt að útiloka hugsanleg tengsl. Vert er að taka fram að orsakasamhengið var metið sem líklegt í dauðsfalli 84 ára gamals karlmanns með veiruheilabólgu og bráða nýrnabilun eftir að hafa fengið Ixchíq. Þetta tilvik var talið vel skjalfest þar sem PCR og raðgreining staðfestu tilvist bóluefnisstofnsins bæði í blóði og heila- og mænuvökva. Byggt á þessu tilviki, og með hliðsjón af víðtækara samhengi lifandi, veiklaðra bóluefna, sem hafa verið tengd sjaldgæfum en líffræðilega líklegast taugavirkum aukaverkunum eins og heilabólgu eða heilahimnubólgu, komst áhættumatsnefndin að þeirri niðurstöðu að réttlæta sé að

taka heilabólgu með í köflum 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) fyrir IxchIQ. Þetta tilfelli af banvænni heilabólgu og annað tilfelli af sýktri heilahimnubólgu vakti upp spurninguna um ófullnægjandi veiklun eða afturhvarf til meinvirkni bóluefnisveirunnar. Hins vegar benti áhættumatsnefndin á að hætta á afturhvarfi í eiturvirkni sé talin lítil vegna eðlis rýrnunaraðferðarinnar sem hefur sýnt fram á erfðafræðilegan stöðugleika. Ekki komu heldur fram neinar vísbendingar um að þessi tilvik gætu tengst gæðatengdum annmörkum eða frávikum.

Á heildina litið er nokkur óvissa í tengslum við mat á öryggi eftir markaðssetningu sem lýst er hér að framan. Alvarlegustu aukaverkanirnar komu fram hjá sjúklingum með marga undirliggjandi sjúkdóma, sem flækir greinarmuninn á aukaverkunum bóluefnistengdra aukaverkana og þeirra sem stafa af öðrum þáttum. Að auki var almennt erfitt að greina á milli bóluefnisveirunnar og villigerðarinnar hjá einstaklingum sem greindu frá chikungunya-líkum einkennum á La Réunion þar sem ekki voru í öllum tilfellum upplýsingar um CHIKV-stofnsértækar prófanir. Einnig er nokkur óvissa varðandi mat á útsetningu fyrir bóluefni og skortur á nákvæmri lagskiptingu þessara talna hindraði nákvæmar útreikningar á tíðni alvarlegra aukaverkana. Að lokum stuðla takmarkanir óvirkrar lyfjagátar, svo sem vanmat á skýrslugjöf, enn frekar að óvissunni.

Auk takmarkana sem tengjast öryggisgögnum eftir markaðssetningu var mat á ávinningi og áhættu flókið vegna skorts á gögnum um klíniska virkni eða virkni IxchIQ, sem enn á eftir að staðfesta með fyrirhuguðum rannsóknum eftir markaðssetningu. Í væntanlegri samantekt um öryggi lyfsins (e. periodic safety update report - PSUR), innan árs, er markaðsleyfishafi beðinn um að leggja fram greiningu á áhættu og ávinningi, með fullgilti aðferð, fyrir mismunandi sviðsmyndir með tilliti til aldurs og faraldsfræðilegra aðstæðna.

Í upphafi þessarar endurskoðunar taldi áhættumatsnefndin, í ljósi alvarleika þeirra atvika sem komu fram og takmarkaðra öryggisgagna hjá 65 ára og eldri, að viðeigandi væri að takmarka tímabundið útsetningu fyrir bólusetningu með IxchIQ hjá þessum aldurshópi. Í kjölfar ítarlegrar endurskoðunar á fyrirbyggjandi gögnum taldi áhættumatsnefndin hins vegar að ekki ætti að útiloka þennan hóp frá bólusetningu. Aldraðir einstaklingar eru í aukinni hættu á alvarlegum eða flóknum chikungunya sjúkdómi af villigerð CHIKV-sýkingar og eru því líklegri til að njóta góðs af bólusetningu. Að auki benda gögnin til þess að hætta á alvarlegum aukaverkunum sé breytileg eftir aldri og sjúkrasögu einstaklinga, frekar en að vera jafnt dreifð yfir aldrað fólk. Því ætti heilbrigðisstarfsfólk að meta notkun IxchIQ vandlega fyrir hvern einstakling, óháð aldri. Þar sem ávinningur bóluefnisins vegur þyngra en áhættan komst áhættumatsnefndin að þeirri niðurstöðu að fjarlægja ætti tímabundna frábendingu fyrir einstaklinga 65 ára og eldri (kaflar 4.1 og 4.3 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Mikilvægt er að ekki er hægt að útiloka að alvarlegar aukaverkanir geti komið fram hjá yngri fullorðnum með undirliggjandi fylgisjúkdóma. Slík tilvik komu fram í gögnum eftir markaðssetningu. Hins vegar eru gögnin talin takmörkuð. Því ætti að fylgjast með öryggi hjá einstaklingum á aldrinum 12-64 ára með klínísk ástand sem tengist skertri eða óreglulegri ónæmissvörum í þeim viðbótar lyfjagátaraðgerðum sem nú eru fyrirhugaðar (öryggisrannsókn eftir markaðssetningu VLA1553-401 og framsýn hóprannsókn á öryggi VLA1553-406). Nota skal sömu rannsóknir til að lýsa nánar öryggi IxchIQ hjá einstaklingum 65 ára og eldri með langvinna sjúkdóma. Í þessu skyni þarf markaðsleyfishafi að leggja fram skýrslur um hagkvæmnimat.

Í ljósi alvarlegra aukaverkana sem komu fram og takmarkaðra upplýsinga um áhættu hjá yngri fullorðnum með undirliggjandi langvinna og/eða ómeðhöndlaða sjúkdóma, komst PRAC að þeirri niðurstöðu að IxchIQ ætti aðeins að gefa öllum einstaklingum þegar veruleg hættu er á að fá chikungunya-sýkingu og eftir vandlega íhugun hugsanlegrar áhættu og ávinnings. Uppfæra skal upplýsingar um lyfið í samræmi við það (SmPC kafla 4.4). Ennfremur ættu upplýsingar um lyfið að innihalda upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá öldruðum og einstaklingum með marga langvinna eða ómeðhöndlaða sjúkdóma (kaflar 4.4 og 4.8 í samantekt á

lyfseðli). Eftirfarandi aukaverkanir, með viðeigandi tíðni, skal bæta við upplýsingar um lyfið: heilakvilli, heilabólga, sýkingarlaus heilahimnubólga, ruglástand, yfirlið, blóðflagnafæð, lasleiki og minnkuð matarlyst (kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs). Að lokum, þar sem áhættumatsnefnd tók einnig eftir tilfellum þar sem Ixchiq var notað hjá einstaklingum með ónæmisbrest eða ónæmisbæld, var mælt með því að skýra orðalag frábendingarinnar hjá þessum einstaklingum (kafla 4.3 í samantekt á eiginleikum lyfs). Í heildina eru þessar breytingar á upplýsingum um lyfið talðar nægjanlegar til að upplýsa heilbrigðisstarfsmann um að framkvæma vandlegt mat á væntanlegum ávinningi og hugsanlegri áhættu fyrir bólusetningu, að teknu tilliti til einstaklingsbundinna einkenna, þar á meðal sjúkrasögu, fylgisjúkdóma, samhliða lyfjagjöf, hættu á CHIKV-sýkingu og hættu á fylgikvillum af völdum chikungunya-sjúkdómsins. Eins og fram kemur í kafla 4.1 í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), skal notkun þessa bóluefnis vera í samræmi við opinberar ráðleggingar. Það á að dreifa beinum samskiptum heilbrigðisstarfsmanna (e. Direct Healthcare Professional Communication - DHPC).

Auk breytinga á vöruupplýsingum er ekki talið nauðsynlegt að gera frekari ráðstafanir til að lágmarka áhættu. Sem hluti af reglulegri starfsemi á markaðsleyfishafi að taka með ítarlegt mat á tilfellum blóðtappa í öræðakvillum, taugavirkum aukaverkunum, skertri nýrnastarfsemi og blóðflagnafæð í komandi samantektum um öryggi lyfsins, þar sem fjallað er um orsakasamhengi, tímabundin tengsl og hugsanlega undirliggjandi áhættuþætti. Auk þess skal markaðsleyfishafi ræða um gjöf bóluefna hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Forsendur fyrir ráðleggingum áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar

þar sem,

- Áhættumatsnefndin tók til athugunar málsmeðferð skv. 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 fyrir Ixchiq.
- Áhættumatsnefndin fór yfir fyrirliggjandi gögn. Þar á meðal voru upplýsingar sem markaðsleyfishafi lagði fram og aukaverkanir í EudraVigilance sem tilkynnt var um eftir notkun Ixchiq.
- Áhættumatsnefndin greindi nokkur áhyggjuefni, þ.m.t. þrjú banvæn tilvik. Áhættumatsnefndin benti á að meirihluti alvarlegra tilvika varðaði einstaklinga 65 ára og eldri og einstaklinga með marga undirliggjandi langvinna og/eða stjórnlausa sjúkdóma.
- Áhættumatsnefndin taldi að aukin hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá eldri fullorðnum kunni að tengjast lakari stjórn á eftirmyndun bóluefnis og veiru vegna ónæmisnæmingar (minnkuð starfsemi ónæmiskerfisins á langt gengnum aldri) og undirliggjandi ónæmisbældra sjúkdóma.
- Áhættumatsnefndin telur að eldri einstaklingar séu líklegri til að njóta góðs af bólusetningu þar sem þessi hópur er í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlögn og dauða vegna alvarlegrar chikungunya sýkingar. Þar sem ávinningur bóluefnisins vegur þyngra en áhættan, komst áhættumatsnefndin að þeirri niðurstöðu að hægt væri að gefa Ixchiq einstaklingum 65 ára og eldri. Þar af leiðandi ætti að aflétta tímabundnu frábendingunni fyrir einstaklinga 65 ára og eldri.
- Áhættumatsnefndin telur að eins og sakir standa séu takmarkaðar upplýsingar um hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá yngri fullorðnum (undir 65 ára aldri).
- Í ljósi alvarlegra aukaverkana sem komu fram og takmarkaðra upplýsinga um áhættu hjá yngri fullorðnum með marga undirliggjandi langvinna og/eða ómeðhöndlaða sjúkdóma, komst áhættumatsnefndin að þeirri niðurstöðu að Ixchiq ætti aðeins að gefa öllum einstaklingum

þegar veruleg hættu er á að fá chikungunya-sýkingu og eftir vandlega íhugun hugsanlegrar áhættu og ávinnings.

- Áhættumatsnefndin benti einnig á tilvik þar sem IxchIQ var notað hjá einstaklingum með ónæmisbrest eða ónæmisbælda og mælti með því að orðalag frábendingarinnar hjá þessum einstaklingum yrði skýrt.
- Að auki var PRAC þeirrar skoðunar að upplýsingar um lyfið fyrir IxchIQ ættu að endurspegla núverandi þekkingu á tilviki þessara alvarlegu aukaverkana, þar á meðal tilvika heilabólgu.

Í ljósi framangreinds telur nefndin að jafnvægið ávinnings og áhættu af IxchIQ sé enn hagstætt að því tilskildu að samþykktar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

Nefndin mælir í kjölfarið með breytingu á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyf sem innihalda IXCHIQ.

Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)

Eftir að hafa farið yfir tilmæli áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar, samþykkir Lyfjastofnun Evrópu almennar niðurstöður áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar og forsendur fyrir tilmælunum.

Þar af leiðandi telur CHMP að ávinnings-áhættujafnvægi IxchIQ sé áfram hagstætt með fyrirvara um breytingar á vöruupplýsingunum sem lýst er hér að ofan.

Því mælir CHMP með breytingu á skilmálum markaðsleyfa fyrir IxchIQ.