

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ixchiq yra gyva susilpninta vakcina nuo čikungunijos. Jos sudėtyje yra gyvų susilpnintų ECSA/IOL genotipo Δ5nsP3 padermės čikungunijos virusų (ČIKV). Tikslus apsaugos nuo ČIKV infekcijos ir (arba) ČIKV sukeltos ligos mechanizmas nenustatytas. Tačiau Ixchiq paskatina ČIKV neutralizuojančių antikūnų, kurie atlieka svarbų vaidmenį apsaugant nuo ČIKV infekcijos ir (arba) ČIKV sukeltos ligos, gamybą.

Ixchiq ES registracijos pažymėjimas suteiktas 2024 m. birželio 28 d. pagal 18 metų ir vyresnio amžiaus asmenų aktyvios imunizacijos siekiant išvengti ČIKV sukeltos ligos indikaciją; 2025 m. kovo 28 d. registracijos pažymėjimo sąlygos buvo papildytos 12 metų ir vyresnių paauglių aktyvios imunizacijos indikacija. Išvada, kad ši vakcina pajėgi užkirsti kelią ČIKV sukeltai ligai, padaryta remiantis imunogeniškumo duomenimis, surinktais atliktus tris klinikinius tyrimus (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32), kurių metu buvo naudojama serologinė pakaitinė vertinamoji baigtis ir įrodyta, kad viena vakcinos dozė sukelia stiprų ČIKV neutralizuojančių antikūnų atsaką. Skiepijimo Ixchiq klinikinis veiksmingumas ir efektyvumas dar kiekybiškai neįvertintas.

Registruotojo 2025 m. gegužės 13 d. duomenimis, Reunjone, žemyninėje Prancūzijoje (įskaitant užjūrio departamentus), kitose ES šalyse, Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Kanadoje pacientams buvo suleista apytikriai 37 917 šios vakcinos dozių. Registruotojo skaičiavimais, 43 proc. šių dozių (16 236 dozės) buvo suleista 65 metų ir vyresniems asmenims.

Nuo 2025 m. sausio mėn. ES priklausančiuose Prancūzijos užjūrio departamentuose įvyko didelio masto čikungunijos protrūkis, todėl buvo pradėta vakcinacijos kampanija, skirta gretutinėmis ligomis sergantiems vyresniems nei 65 metų asmenims, kuriems kyla rizika susirgti sunkios formos liga. Vėliau ši kampanija buvo išplėsta, į ją įtraukiant visus 18 metų ir vyresnius asmenis. Nuo 2025 m. balandžio 25 d. iš Prancūzijos užjūrio departamento Reunjono teritorijų gauta pranešimų apie daugiau kaip 44 000 patvirtintų čikungunijos atvejų, įskaitant bent 9 mirties atvejus².

2025 m. balandžio 28 d. registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) kaip apie naują saugumo problemą pranešė apie 2 sunkius nepageidaujamo poveikio atvejus, nustatytus paskiepijus Ixchiq. 2025 m. balandžio 29 d. pradėta pavojaus signalų vertinimo procedūra, susijusi su nepageidaujamais reiškiniais, dėl kurių teko hospitalizuoti šia vakcina paskiepytus senyvus pacientus.

Nuo 2025 m. balandžio 30 d. registruotojas pranešė apie 15 sunkių nepageidaujamų reiškinų atvejų, kurie paskiepijus Ixchiq nustatyti ES ir už jos ribų. Iš 9 sunkių atvejų, užregistruotų ES, 4 atvejai buvo nustatyti vyresniems nei 80 metų asmenims, sergantiems keliomis pagrindinėmis gretutinėmis ligomis; juos teko hospitalizuoti. Dviem (2) iš šių atvejų 84 metų asmenims išsivystė sunkios neurologinės komplikacijos, dėl kurių vienas pacientas mirė, o kitas pasveiko ligoninėje. Vakcinos sudėtyje esančios padermės čikungunijos virusų buvo aptikta abiejų asmenų kūno skysčiuose polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu. Dėl šios priežasties Prancūzijos visuomenės sveikatos institucija (pranc. *Haute Autorité de Santé*) rekomendavo laikinai sustabdyti 65 metų ir vyresnių asmenų skiepijimą Ixchiq tol, kol bus užbaigti būtini tyrimai³. Šešiais Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) užregistruotais atvejais 67 metų ir vyresniems keliautojams po vakcinacijos išsivystė sunkūs nepageidaujami neurologiniai arba širdies reiškiniai (šaltinis – Pranešimo apie vakcinų sukeltus nepageidaujamus reiškinius sistema (angl. *Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*))⁴. Penki (5) iš šių asmenų buvo hospitalizuoti, ir visi pasveiko. Visi 6 pacientai sirgo gretutinėmis ligomis. Nors registruotojui nepavyko nustatyti priežastinio ryšio, bent vieno klinikinio imunizacijos saugumo vertinimo eksperto vertinimu, skiepijimo šia vakcina priežastinis ryšys su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais yra tikėtinas. Dėl šios priežasties balandžio 16 d. įvykusiame posėdyje Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Ligų kontrolės ir prevencijos centrų (CDC) Imunizacijos praktikos patariamasis komitetas (ACIP) rekomendavo imtis atsargumo priemonių skiepijant vyresnius nei 65 metų asmenis, atsižvelgiant į ekspozicijos riziką⁵. Vėliau,

gegužės mėn., JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) ir CDC kartu paskelbė pranešimą dėl saugumo, kuriame rekomendavo laikinai sustabdyti 60 metų ir vyresnių asmenų skiepimą šia vakcina⁶.

2025 m. gegužės 5 d. Europos Komisija (EK), atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo procedūrą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau nurodytų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį Ixchiq naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti. Be to, EK paprašė Agentūros / PRAC kuo skubiau pateikti nuomonę, ar būtina imtis laikinųjų priemonių siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio vaistinio preparato vartojimą.

2025 m. gegužės 7 d. PRAC kaip laikinąją priemonę rekomendavo uždrausti Ixchiq skiepyti 65 metų ir vyresnius asmenis, kol vykdoma peržiūra, ir atlikti išsamų visų turimų duomenų vertinimą⁷.

PRAC apsvarstė visus turimus duomenis, įskaitant registruotojo pateiktus duomenis, taip pat visų „EudraVigilance“ duomenų bazei pateiktų su Ixchiq susijusių pranešimų apie individualius atvejus analizę. Toliau pateikiama svarbiausios informacijos santrauka.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC peržiūrėjo naujus duomenis, susijusius su Ixchiq saugumu, įskaitant po vakcinos pateikimo rinkai surinktus saugumo duomenis. Atlikus ikiklinikinius ar klinikinius tyrimus, naujų saugumo duomenų nenustatyta. Be to, atliekant peržiūrą, nebuvo pateikta jokių duomenų apie klinikinį veiksmingumą ar efektyvumą.

Iš naujų po pateikimo rinkai surinktų saugumo duomenų matyti, kad didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika kyla senyviems asmenims (22 iš 28 sunkių atvejų (79 %), apie kuriuos pranešta, buvo nustatyta ≥ 65 metų asmenims) ir asmenims, sergantiems bent viena pagrindine lėtine ir (arba) nekontroliuojama liga. Dvidešimt šešiais (26) atvejais iš 28 (93 proc.) pacientai sirgo gretutinėmis ligomis. Dviem (2) atvejais pacientų ligos istorija nebuvo pateikta. Iš 26 gretutinėmis ligomis sergančių pacientų, 23 pacientai sirgo daugiau nei viena gretutine liga, daugiausia lėtinėmis ligomis, kaip antai hipertenzija, cukriniu diabetu ir širdies ir kraujagyslių sistemos liga. PRAC laikėsi nuomonės, kad didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika vyresnio amžiaus suaugusiesiems veikiausiai kyla dėl prastesnės imunologinės vakcinos sudėtyje esančių virusų replikacijos kontrolės, kurią lemia imuninės sistemos senėjimas (sulaukus vyresnio amžiaus susilpnėjusi imuninės sistemos funkcija) ir (arba) kiti anksčiau atsiradę imunodeficitą sukeliantys sutrikimai. Panašūs rezultatai buvo nustatyti skiepijant ir kitomis gyvomis susilpnintomis vakcinomis. Vis dėlto, kalbant apie pranešimuose nurodytas gretutines ligas ar tuo pat metu vartotus kitus vaistus, dėl kurių nepageidaujamų reakcijų rizika galėjo būti didesnė, PRAC nepavyko nustatyti aiškių dėsningumų, kurie galėtų lemti didesnę nepageidaujamų reakcijų paskiepijus pavojų. Be amžiaus ir ligos istorijos, didesnė sunkių atvejų dalis buvo nustatyta vyriškos lyties pacientų grupėje (22/28 (79 %)). Vis dar nežinoma, ar tai susiję su šia vakcina paskiepytų skirtingos lyties asmenų skaičiaus skirtumais, turimų rizikos veiksnių skirtumais ar imuninės sistemos pajėgumo kontroliuoti vakcinos sudėtyje esančius virusus skirtumais. Todėl, kadangi tokie patys rizikos veiksniai gali kilti ir moterims, PRAC negalėjo padaryti išvados dėl rizikos skirtumų.

Peržiūrėjus nepageidaujamų reakcijų atvejus, nustatyta į čikungunijos simptomus panašių nepageidaujamų reakcijų ir stipraus reaktogeniškumo, kuris pasireiškė bendru sveikatos būklės pablogėjimu, kritimais, lėtinių ligų paūmėjimu, taip pat širdies ir neurologiniais reiškiniais, dėsningumų; 18 atvejų pacientai buvo hospitalizuoti, 3 atvejais pacientai mirė. Dauguma atvejų, kai pacientams pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai, prieita prie išvados, kad jie susiję su Ixchiq arba kad negalima atmesti galimo jų ryšio su šia vakcina. Nuspręsta, kad priežastinis vakcinos ryšys su

84 metų vyro, kuriam paskiepijus Ixchiq išsivystė virusinis encefalitas ir ūminis inkstų nepakankamumas, mirtimi yra galimas. Nuspręsta, kad šis atvejis yra išsamiai pagrįstas dokumentais, nes PGR ir sekoskaitos metodais patvirtinta, kad vakcinose sudėtyje esančios padermės virusų buvo tiek kraujyje, tiek cerebrospinaliniame skystyje. Remdamasis šiuo atveju ir atsižvelgdamas į platesnį gyvų susilpnintų vakcinų, kurios siejamos su retais, bet biologiškai tikėtiniais neurotropiniais nepageidaujamais reiškiniais, kaip antai encefalitu ar meningitu, kontekstą, PRAC padarė išvadą, kad būtų pagrįsta encefalitą įtraukti į Ixchiq preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyrius. Dėl šio mirtino encefalito atvejo ir dar vieno aseptinio meningito atvejo iškilo klausimas dėl galimo nepakankamo vakcinose sudėtyje esančių virusų virulentiškumo susilpninimo arba virulentiškumo reversijos. Tačiau PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad virulentiškumo reversijos rizika laikoma nedidele dėl taikomo virusų susilpninimo metodo, kurio genetinis stabilumas yra įrodytas, pobūdžio. Be to, nenustatyta jokių požymių, kad užregistruoti atvejai galėtų būti susiję su kokybės trūkumais ar nukrypimais.

Apskritai, esama tam tikrų neaiškumų, susijusių su duomenimis, kurie buvo analizuojami atliekant pirmiau nurodytą saugumo po pateikimo rinkai vertinimą. Sunkiausi nepageidaujami reiškiniai buvo nustatyti pacientams, sergantiems keliomis gretutinėmis ligomis, dėl to buvo sunkiau atskirti su vakcina susijusias nepageidaujamas reakcijas nuo nepageidaujamų reakcijų, kurias lėmė kiti veiksniai. Be to, Reunjone buvo sunku atskirti vakcinose sudėtyje esantį virusą nuo laukinio tipo viruso, kai pacientams pasireiškė į čikungunijos simptomus panašūs reiškiniai, nes ne visais atvejais buvo pateikta informacija apie ČIKV padermės tyrimus. Taip pat esama tam tikrų neaiškumų dėl šia vakcina paskiepytų asmenų skaičiaus įverčių, o kadangi šie skaičiai nebuvo išsamiai stratifikuoti, buvo sunku tiksliai apskaičiuoti sunkių nepageidaujamų reiškinų rodiklius. Dar daugiau klausimų iškilo dėl pasyvaus farmakologinio budrumo trūkumų, kaip antai pranešimo ne apie visus nepageidaujamų reiškinų atvejus.

Be trūkumų, susijusių su saugumo duomenimis, surinktais po pateikimo rinkai, įvertinti naudos ir rizikos santykį buvo sunku dėl to, kad nepateikta duomenų apie Ixchiq klinikinį veiksmingumą arba efektyvumą, kurie dar turi būti patvirtinti atliekant numatytus poregistracinius tyrimus. Būsimame periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (PASP), kuris turi būti parengtas per metus, registruotojas turi pateikti rizikos ir naudos analizę, atliktą pagal patvirtintą metodiką ir apimančią įvairius scenarijus, kuriuose būtų atsižvelgta į pacientų amžių ir epidemiologines aplinkybes.

Šios peržiūros pradžioje PRAC laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į nustatytų reiškinų sunkumą ir negausius saugumo duomenis, surinktus 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijoje, būtų tikslinga laikinai apriboti skiepimą Ixchiq šioje amžiaus grupėje. Tačiau, išsamiai peržiūrėjęs turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad šiai gyventojų grupei neturėtų būti uždrausta skiepytis šia vakcina. Senyviems asmenims kyla didesnis pavojus susirgti sunkios formos arba komplikuota čikungunija užsikrėtus laukinio tipo ČIKV, todėl tikimybė, kad skiepijimasis šia vakcina bus jiems naudingas, yra didesnė. Be to, iš turimų duomenų matyti, kad sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika skiriasi priklausomai nuo kiekvieno paciento amžiaus ir ligos istorijos – ji nėra tolygiai pasiskirsčiusi visoje senyvų pacientų populiacijoje. Todėl sveikatos priežiūros specialistai turėtų atidžiai įvertinti skiepijimo Ixchiq galimybę kiekvienu atveju, nepriklausomai nuo paciento amžiaus. Kadangi vakcinose nauda yra didesnė už jos keliamą riziką, PRAC priėjo prie išvados, kad preparato informaciniuose dokumentuose reikėtų išbraukti laikiną kontraindikaciją, susijusią su 65 metų ir vyresniais asmenimis (preparato charakteristikų santraukos 4.1 ir 4.3 skyriai).

Svarbu tai, kad neatmetama galimybė, jog sunkios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti ir jaunesniems suaugusiems, sergantiems pagrindinėmis gretutinėmis ligomis. Duomenų apie tokius atvejus surinkta po vakcinose pateikimo rinkai. Tačiau tokių duomenų nėra daug. Taigi, vykdant šiuo metu numatytą papildomą farmakologinio budrumo veiklą (atliekant poregistracinį saugumo tyrimą VLA1553–401 ir perspektyvinį kohortinį saugumo tyrimą VLA1553–406), reikėtų įvertinti vakcinose

saugumą 12–64 metų asmenims, kuriems diagnozuoti klinikiniai sutrikimai, siejami su nepakankamu arba sutrikusiu imuniniu atsaku. Atliekant tuos pačius tyrimus, turėtų būti išsamiau įvertintas Ixchiq saugumas 65 metų ir vyresniems asmenims, sergantiems lėtinėmis ligomis. Tuo tikslu registruotojas turi pateikti galimybių vertinimo ataskaitas.

Atsižvelgdamas į nustatytas sunkias reakcijas ir į negausią informaciją apie riziką, kylančią jaunesniems suaugusiesiems, sergantiems pagrindinėmis lėtinėmis ir (arba) nekontroliuojamomis ligomis, PRAC padarė išvadą, kad visi asmenys turėtų būti skiepijami Ixchiq tik tuo atveju, kai kyla didelė rizika užsikrėsti čikungunijos virusu, ir atidžiai įvertinus galimą riziką ir naudą. Atitinkamai turi būti atnaujinti preparato informaciniai dokumentai (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skirsnis). Be to, preparato informaciniuose dokumentuose turi būti pateikta informacija apie sunkias reakcijas, apie kurias pranešta skiepijant senyvus asmenis ir asmenis, sergančius keliomis lėtinėmis arba nekontroliuojamomis ligomis (preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyriai). Preparato informacinius dokumentus reikia papildyti informacija apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, nurodant atitinkamą jų dažnį: encefalopatiją, encefalitą, aseptinį meningitą, sumišimo būseną, sinkopę, trombocitopeniją, negalavimą ir sumažėjusį apetitą (preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius). Galiausiai, kadangi PRAC taip pat atkreipė dėmesį į asmenų, kuriems išsivystęs imunodeficitas arba kurių imuninė sistema susilpnėjusi, skiepijamą Ixchiq, rekomenduota patikslinti kontraindikacijų, susijusių su tokiais asmenimis, formuluotę (preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrius). Apskritai, šių preparato informacinių dokumentų pakeitimų pakanka, kad prieš skiepydami sveikatos priežiūros specialistai galėtų atidžiai įvertinti numatomą skiepijimo naudą ir galimą riziką, atsižvelgdami į kiekvieno paciento būklės ypatumus, įskaitant jų ligos istoriją, gretutines ligas, tuo pat metu vartojamus vaistus, taip pat į ČIKV infekcijos riziką ir čikungunijos komplikacijų riziką. Kaip šiuo metu nurodyta preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje, šia vakcina turi būti skiepijama pagal oficialias rekomendacijas. Turi būti išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC).

Manoma, kad neskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimų, jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių nebūtina imtis. Vykdydamas įprastinę farmakologinio budrumo veiklą, registruotojas į būsimus periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus turi įtraukti išsamius trombozinės mikroangiopatijos, neurotropinių nepageidaujamų reiškinių, inkstų veiklos sutrikimo ir trombocitopenijos atvejų vertinimus, kuriuose turėtų būti aptartas jų priežastinis ryšys, ryšys laiko atžvilgiu ir galimi pagrindiniai rizikos veiksniai. Be to, registruotojas turi aptarti asmenų, kuriems išsivystęs imunodeficitas, skiepijamą šia vakcina.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Ixchiq;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant registruotojo pateiktus duomenis ir „EudraVigilance“ duomenų bazei pateiktus pranešimus apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas paskiepijus Ixchiq;
- PRAC nustatė kelis susirūpinimą keliančius atvejus, įskaitant tris mirties atvejus. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad dauguma sunkių atvejų buvo susiję su 65 metų ir vyresniais asmenimis ir asmenimis, sergančiais keliomis pagrindinėmis lėtinėmis ir (arba) nekontroliuojamomis ligomis;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika vyresnio amžiaus suaugusiesiems veikiausiai kyla dėl prastesnės vakcinės sudėtyje esančių virusų replikacijos kontrolės, kurią lemia imuninės sistemos senėjimas (sulaukus vyresnio amžiaus susilpnėjusi

imuninės sistemos funkcija) ir (arba) kiti anksčiau atsiradę imunodeficitą sukeliantys sutrikimai;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad yra labiau tikėtina, jog vakcina bus naudinga senyviems asmenims, nes šiai gyventojų grupei kyla didesnė hospitalizacijos ir mirties dėl sunkios čikungunijos viruso infekcijos rizika. Todėl, kadangi šios vakcinos nauda yra didesnė už jos keliamą riziką, PRAC priėjo prie išvados, kad Ixchiq galima skiepyti 65 metų ir vyresnius asmenis. Dėl šios priežasties laikina kontraindikacija, susijusi su 65 metų ir vyresniais asmenimis, turėtų būti panaikinta;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu turima nedaug informacijos apie sunkių nepageidaujamų reakcijų riziką jaunesniems (iki 65 metų) suaugusiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis;
- atsižvelgdamas į nustatytas sunkias reakcijas ir į negausią informaciją apie riziką, kylančią jaunesniems suaugusiems, sergantiems keliomis pagrindinėmis lėtinėmis ir (arba) nekontroliuojamomis ligomis, PRAC padarė išvadą, kad visi asmenys turi būti skiepijami Ixchiq tik tuo atveju, kai kyla didelė rizika užsikrėsti čikungunijos virusu, ir atidžiai įvertinus galimą riziką ir naudą;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į asmenų, kuriems išsivystęs imunodeficitas arba kurių imuninė sistema susilpnėjusi, skiepijamą Ixchiq, ir rekomendavo patikslinti kontraindikacijų, susijusių su tokiais asmenimis, formuluotę;
- be to, PRAC laikėsi nuomonės, kad į Ixchiq preparato informacinius dokumentus turi būti įtrauktos šiuo metu turimos žinios apie šių sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant encefalitą, atvejus;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Ixchiq naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Ixchiq registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Ixchiq naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Ixchiq registracijos pažymėjimų sąlygas.