

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Ixchiq ir dzīva novājināta Čikunguņas drudža vīrusa vakcīna. Tā satur dzīvu novājinātu *ECISA/IOL* genotipa *CHIKV Δ5nsP3* celmu. Precīzs aizsardzības mehānisms pret Čikunguņas drudža vīrusa (*CHIKV*) infekciju un/vai slimību nav noteikts. Tomēr *Ixchiq* izdala neitralizējošas antivielas pret *CHIKV*, kurām ir būtiska nozīme aizsardzībā pret *CHIKV* vīrusa infekciju un/vai slimību.

Ixchiq 2024. gada 28. jūnijā tika piešķirta ES reģistrācijas apliecība aktīvai imunizācijai *CHIKV* izraisītas slimības profilaksei cilvēkiem, kas ir 18 gadus veci un vecāki, un 2025. gada 28. martā tā tika pagarināta, attiecinot to arī uz pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Vakcīnas spēja novērst *CHIKV* izraisītu slimību tika izsecināta no imūngenitātes rezultātiem, kas iegūti trīs klīniskos pētījumos (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32), izmantojot seroloģisku surogāta mērķa kritēriju un pierādot, ka viena deva izraisa stabilas *CHIKV* specifiskas neitralizējošas antivielu atbildes reakcijas. Jo īpaši joprojām ir kvantitatīvi jānosaka vakcinācijas ar *Ixchiq* klīniskā efektivitāte un iedarbīgums.

Reģistrācijas apliecības turētāja sniegtajā informācijā norādīts, ka 2025. gada 13. maijā visā Reinjonā, Francijas kontinentālajā daļā (tostarp aizjūras departamentos), citās ES valstīs, Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā ir ievadītas aptuveni 37 917 devas. No tām, kā liecina reģistrācijas apliecības turētāja aplēses, 43% (16 236 devas) tika ievadītas 65 gadus veciem un vecākiem cilvēkiem.

Kopš 2025. gada janvāra liels Čikunguņas drudža uzliesmojums ir ietekmējis Eiropas Savienības (ES) Francijas aizjūras departamentus, tādējādi pamatojot vakcinācijas kampaņu, kas paredzēta cilvēkiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem un kuriem ir blakusslimības, kas var izraisīt smagu slimību risku. Vēlāk kampaņa tika paplašināta, iekļaujot visus cilvēkus, kas vecāki par 18 gadiem. Kopš 2025. gada 25. aprīļa no Francijas aizjūras teritorijām Reinjonā ir ziņots par vairāk nekā 44 000 apstiprinātiem Čikunguņas slimības gadījumiem, tostarp par vismaz deviņiem letāliem gadījumiem².

2025. gada 28. aprīlī reģistrācijas apliecības turētājs ziņoja EMA par diviem nopietniem gadījumiem pēc vakcinācijas ar *Ixchiq* saistībā ar jaunu drošuma problēmu. 2025. gada 29. aprīlī tika sākta signālprocedūra par blakusparādībām (nevēlami notikumi), kuru dēļ vecākiem pacientiem bija vajadzīga hospitalizācija.

Līdz 2025. gada 30. aprīlim reģistrācijas apliecības turētājs (MAH) gan ES, gan ārpus tās bija ziņojis par 15 nopietniem nevēlamiem notikumiem (AE) pēc vakcinācijas ar *Ixchiq*. No deviņiem nopietnajiem gadījumiem, par kuriem ziņoja ES, četri gadījumi tika konstatēti cilvēkiem, kuri vecāki par 80 gadiem ar vairākām blakusslimībām un kuri bija jāhospitalizē. Divi (2) no šiem gadījumiem bija saistīti ar smagām neiroloģiskām komplikācijām 84 gadus veciem cilvēkiem, kas vienā gadījumā izraisīja nāvi, bet otrs pacients atveseļojās slimnīcā. Abiem cilvēkiem Čikunguņas drudža vīrusa vakcīnas celms ķermeņa šķidrumos tika noteikts ar polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) metodi. Tāpēc Francijas Sabiedrības veselības iestāde (*Haute Autorité de Santé*) ieteica cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, uz laiku apturēt vakcināciju ar *Ixchiq*, līdz tiks pabeigti vajadzīgie pētījumi³. Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) sešos ziņotajos gadījumos tūristiem, kas vecāki par 67 gadiem, pēc vakcinācijas radās nevēlami notikumi saistībā ar neiroloģiju vai sirds slimībām (avots: *Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS]*)⁴. Pieci (5) no šiem pacientiem tika hospitalizēti un visi atveseļojās. Visiem sešiem pacientiem bija blakusslimības. Lai gan reģistrācijas apliecības turētājs nevarēja noteikt cēlonību, vismaz viens klīniskās imunizācijas drošuma novērtēšanas (*CISA*) eksperts vakcinācijas saistību ar nopietniem nevēlamiem notikumiem (*SAE*) novērtēja kā ticamu. Šā iemesla dēļ 16. aprīļa sanāksmē Amerikas Savienoto Valstu (ASV) Slimību kontroles un profilakses centru (*CDC*) Imunizācijas prakses padomdevēja komiteja (*ACIP*) ieteica, vakcinējot cilvēkus, kas vecāki par 65 gadiem, veikt piesardzības pasākumus, ņemot vērā iedarbības risku⁵. Vēlāk maijā ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*FDA*) un *CDC* kopīgi izdeva paziņojumu par drošumu, iesakot apturēt vakcīnas lietošanu cilvēkiem, kas vecāki par 60 gadiem⁶.

2025. gada 5. maijā Eiropas Komisija (EK) uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (PRAC) novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Ixchiq* ieguvumu un riska attiecību un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāgroza, jāatliek vai jāatsauc. Turklāt EK lūdza aģentūru/PRAC iespējami ātrāk sniegt atzinumu par to, vai ir vajadzīgi pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo medicīnisko produktu drošu un efektīvu lietošanu.

PRAC 2025. gada 7. maijā kā pagaidu pasākumu pārskatīšanas laikā ieteica kontrindicēt *Ixchiq* cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, un veikt visu pieejamo datu rūpīgu novērtējumu⁷.

PRAC izvērtēja visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos datus, kā arī visu ar *Ixchiq* saistīto klīnisko gadījumu aprakstu *EudraVigilance* analīzi. Tālāk ir iekļauts visbūtiskākās informācijas kopsavilkums.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC izvērtēja jaunos *Ixchiq* drošuma datus, kas ietvēra pēcreģistrācijas drošuma datus. Jauni neklīniskie vai klīniskie drošuma dati netika identificēti. Turklāt saistībā ar pārskatīšanu nav saņemti dati par klīnisko efektivitāti vai iedarbīgumu.

Jaunie pēcreģistrācijas drošuma dati liecina par paaugstinātu nopietnu blakusparādību risku vecākiem cilvēkiem (22 no 28 nopietniem paziņotajiem gadījumiem [79%] ≥ 65 gadus veciem cilvēkiem) un cilvēkiem, kuriem ir vismaz viena hroniska slimība un/vai nekontrolēts veselības stāvoklis. Divdesmit sešos (26) no 28 gadījumiem (93%) pacientiem bija blakusslimības. Divos (2) gadījumos nebija ziņots par slimības vēsturi. No 26 gadījumiem ar blakusslimībām 23 pacientiem bija vairākas blakusslimības, galvenokārt hroniskas slimības, piemēram, hipertensija, cukura diabēts un kardiovaskulāra slimība. PRAC uzskatīja, ka lielāks nopietnu blakusparādību risks gados vecākiem pieaugušajiem, iespējams, ir rezultāts vakcīnas vīrusa replikācijas negatīvai imunoloģiskai kontrolei imūnovecošanas (samazināta imūnsistēmas darbība progresīvā vecumā) un/vai citu jau esošu imūnkompromitējošu stāvokļu dēļ. Līdzīgi novērojumi tika veikti ar citām dzīvām novājinātām vakcīnām. Tomēr attiecībā uz ziņotajām iepriekšējām blakusslimībām vai papildu zālēm PRAC nevarēja identificēt acīmredzamu modeli, kas pēc vakcinācijas radītu cilvēkiem lielāku blakusparādību rašanās risku. Papildus vecumam un slimības vēsturei ir ziņots par lielāku smagu slimības gadījumu skaitu vīriešiem (22/28 [79%]). Joprojām nav zināms, vai tas ir saistīts ar abiem dzimumiem atšķirīgo vakcīnas iedarbību, riska faktoru pārsvaru vai imūnsistēmas spēju kontrolēt vakcīnas vīrusu. Tāpēc, tā kā sievietēm var būt tie paši riska faktori, PRAC nevarēja izdarīt secinājumus par riska atšķirībām.

Izvērtētie gadījumi liecināja par nevēlamām Čikungūnjas tipa vīrusa blakusparādībām un smagu reaktogenitāti ar vispārēju veselības stāvokļa pasliktināšanos, nespēku, hronisku veselības traucējumu saasināšanos, sirds funkcijas traucējumu notikumiem un neiroloģiskiem notikumiem, kuru dēļ 18 gadījumos bija vajadzīga hospitalizācija un trīs gadījumi izraisīja nāvi. Lielākajā daļā nopietno gadījumu tika uzskatīts, ka šie notikumi ir saistīti vai nu ar *Ixchiq*, vai arī nevarēja izslēgt iespējamu saistību ar to. Jāpiezīmē, ka pēc *Ixchiq* saņemšanas cēlonība tika novērtēta kā iespējama 84 gadus veca vīrieša ar vīrusu encefalītu un akūtu nieru mazspēju nāves gadījumā. Šis gadījums tika uzskatīts par labi dokumentētu, jo PQR un sekvencēšanā vakcīnas celma klātbūtne tika validēta gan asinīs, gan cerebrospinalajā šķidrumā. Pamatojoties uz šo gadījumu un ņemot vērā dzīvo novājināto vakcīnu plašāku kontekstu, kas saistītas ar retām, bet bioloģiski ticamām neotropiskām blakusparādībām, piemēram, encefalītu vai meningītu, PRAC secināja, ka encefalīta iekļaušana *Ixchiq* zāļu apraksta (ZA) 4.4. un 4.8. apakšpunktā ir pamatota. Šis fatālā encefalīta gadījums un papildu aseptiskā meningīta gadījums izvirzīja jautājumu par vakcīnas vīrusa virulences nepietiekamu vājināšanos vai reversiju. Tomēr PRAC norādīja, ka virulences reversijas risks tiek uzskatīts par zemu, ņemot vērā vājināšanās metodes specifiku, kas ir pierādījusi ģenētisko stabilitāti. Tāpat nekas neliecināja, ka novērotie gadījumi varētu būt saistīti ar trūkumiem vai novirzēm saistībā ar kvalitāti.

Kopumā iepriekš izklāstītajā pēcreģistrācijas drošuma novērtējumā ir dažas datu neskaidrības. Nopietnākie nevēlamie notikumi radās pacientiem ar vairākām blakusslimībām, tāpēc bija grūti nošķirt blakusparādības, kas saistītas ar vakcīnu, un blakusparādības, ko izraisa citi faktori. Turklāt cilvēkiem, kas Reinjonā ziņoja par Čikunguņas drudža tipa notikumiem, kopumā bija grūti atšķirt vakcīnas vīrusu no savvaļas tipa vīrusa, jo ne visos gadījumos bija iekļauta informācija par *CHIKV* celma specifisko testēšanu. Turklāt vakcīnu ekspozīcijas aplēses ir diezgan nenoteiktas, un šo skaitļu detalizētas stratifikācijas trūkuma dēļ nebija iespējams precīzi aprēķināt nopietnu nevēlamu notikumu īpatsvaru. Visbeidzot, nenoteiktību vēl vairāk palielina tādi pasīvās farmakovigilances ierobežojumi kā, piemēram, nepietiekama ziņošana.

Papildus ierobežojumiem, kas saistīti ar pēcreģistrācijas drošuma datiem, ieguvumu un riska novērtējumu apgrūtināja arī tas, ka nebija pieejami dati par *Ixchiq* klīnisko efektivitāti vai efektivitāti, kas vēl ir jāapstiprina, veicot plānotos pēcreģistrācijas pētījumus. Nākamajā periodiski atjaunināmajā ziņojumā par zāļu drošumu (*PSUR*) reģistrācijas apliecības turētājam, izmantojot validētu metodoloģiju, gada laikā ir jāiesniedz riska un ieguvumu analīze dažādiem scenārijiem, ņemot vērā vecumu un epidemioloģiskos apstākļus.

Šis pārskatīšanas sākumā *PRAC* uzskatīja, ka, ņemot vērā novēroto notikumu nopietnību un nepietiekamos drošuma datus attiecībā uz 65 gadus veciem un vecākiem iedzīvotājiem, ir lietderīgi šajā vecuma grupā uz laiku ierobežot eksponētību vakcinācijai ar *Ixchiq*. Tomēr pēc pieejamo datu rūpīgas pārskatīšanas *PRAC* uzskatīja, ka šo iedzīvotāju grupu nevajadzētu izslēgt no vakcinācijas. Gados vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts smagas vai sarežģītas Čikunguņas slimības risks no savvaļas tipa *CHIKV* infekcijas, un tāpēc viņiem ir lielāka iespēja gūt labumu no vakcinācijas. Turklāt dati liecina, ka nopietnu nevēlamo blakusparādību risks atšķiras atkarībā no vecuma un individuālās slimības vēstures un vienmērīgi nesadalās visā gados vecāku iedzīvotāju grupā. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem *Ixchiq* lietošana ir rūpīgi jāizvērtē neatkarīgi no vecuma, izskatot katru gadījumu individuāli. Tā kā ieguvumi no vakcīnas pārsniedz riskus, *PRAC* secināja, ka pagaidu kontrindikācija cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir jāizņem (zāļu apraksta 4.1. un 4.3. apakšpunkts).

Jāņem vērā, ka nevar izslēgt, ka nopietnas blakusparādības var rasties gados jaunākiem pieaugušajiem ar blakusslimībām. Šādi gadījumi bija minēti pēcreģistrācijas datos. Tomēr tiek uzskatīts, ka dati nav pietiekami. Tādējādi drošums cilvēkiem vecumā no 12 līdz 64 gadiem ar klīniskajām slimībām, kas saistītas ar traucētu vai disregulētu imūnreakciju, būtu jānovēro pašlaik plānotajās papildu farmakovigilances darbībās (pēcreģistrācijas drošuma pētījums VLA1553-401 un paredzamais drošuma kohortas pētījums VLA1553-406). Šie paši pētījumi ir jāizmanto, lai sīkāk raksturotu *Ixchiq* drošumu 65 gadus veciem un vecākiem cilvēkiem ar hroniskām slimībām. Lai to izdarītu, reģistrācijas apliecības turētājam ir jāiesniedz priekšizpētes novērtējuma ziņojumi.

Ņemot vērā novērotās nopietnās reakcijas un nepietiekamo informāciju par risku gados jaunākiem pieaugušajiem ar hroniskām slimībām un/vai nekontrolētu veselības stāvokli, *PRAC* secināja, ka visiem cilvēkiem *Ixchiq* ir jālieto tikai tad, ja pastāv būtisks risks iegūt Čikunguņas drudža vīrusa infekciju, un pēc iespējamo risku un ieguvumu rūpīgas apsvēršanas. Attiecīgi ir jāatjaunina zāļu informācija (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts). Turklāt zāļu aprakstā ir jāiekļauj informācija par nopietnām reakcijām, par kurām ziņots gados vecākiem cilvēkiem un cilvēkiem ar vairākām hroniskām vai nekontrolētām slimībām (zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkts). Zāļu aprakstā jāpievieno šādas blakusparādības, attiecīgi norādot biežumu: encefalopātija, encefalīts, aseptisks meningīts, apjukuma stāvoklis, sinkope, trombocitopēnija, savārgums un samazināta ēstgriba (zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts). Visbeidzot, tā kā *PRAC* arī norādīja uz *Ixchiq* lietošanas gadījumiem cilvēkiem ar imūndeficītu vai nomāktu imunitāti, tika ieteikts precizēt kontrindikāciju formulējumu šīm personām (zāļu apraksta 4.3. apakšpunkts). Kopumā uzskatāms, ka šie zāļu apraksta grozījumi ir pietiekami, lai informētu veselības aprūpes speciālistu un pirms vakcinācijas veiktu rūpīgu paredzamo ieguvumu un iespējamo risku novērtējumu, ņemot vērā indivīda īpašības, tostarp slimības vēsturi, blakusslimības, blakusmedikamentus, *CHIKV*

infekcijas risku un Čikunguņas drudža komplikāciju risku. Kā pašlaik norādīts zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā, šī vakcīna jāizmanto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem. Jāizplata tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (DHPC).

Papildus zāļu apraksta grozījumiem netiek uzskatīts, ka ir vajadzīgi papildu riska mazināšanas pasākumi. Veicot parastās farmakovigilances darbības, reģistrācijas apliecības turētājam turpmākajos PSUR būtu jāiekļauj detalizēts novērtējums par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, neirotropiskiem nevēlamiem notikumiem, nieru darbības traucējumiem un trombocitopēniju, nosakot cēlonību, laika attiecību un iespējamās pamatā esošos riska faktorus. Turklāt reģistrācijas apliecības turētājam ir jāpārdomā vakcīnu ievadīšana cilvēkiem ar novājinātu imunitāti.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izvērtēja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru attiecībā uz *Ixchiq*;
- PRAC izvērtēja visus pieejamos datus. To skaitā bija reģistrācijas apliecības turētāja sniegtie dati, kā arī *EudraVigilance* datubāzē minētās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēc *Ixchiq* lietošanas;
- PRAC konstatēja vairākus problemātiskus gadījumus, tostarp trīs letālus gadījumus. PRAC norādīja, ka lielākā daļa nopietno gadījumu attiecās uz cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, un cilvēkiem ar vairākām hroniskām pamatslimībām un/vai nekontrolētu veselības stāvokli;
- PRAC uzskatīja, ka lielāks nopietnu blakusparādību risks gados vecākiem pieaugušajiem var būt saistīts ar sliktāku vakcīnas vīrusa replikācijas kontroli imūnnovecošanas (samazināta imūnsistēmas funkcija agrīnā vecumā) un jau esošu imūnkompromitējošu stāvokļu dēļ.
- PRAC uzskatīja, ka tieši gados vecāki cilvēki varētu gūt labumu no vakcinācijas, jo šai iedzīvotāju grupai smagas Čikunguņas drudža vīrusa infekcijas gadījumā ir paaugstināts hospitalizācijas un nāves risks. Tāpēc, tā kā vakcīnas sniegtie ieguvumi pārsniedz to radītos riskus, PRAC secināja, ka *Ixchiq* var ievadīt cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem. Tāpēc pagaidu kontrindikācija cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, būtu jāatceļ.
- PRAC uzskatīja, ka patlaban nav pietiekamas informācijas par nopietnu blakusparādību risku jaunākiem pieaugušajiem (jaunākiem par 65 gadiem), kuriem ir kāds medicīniskais stāvoklis.
- Ņemot vērā novērotās nopietnās reakcijas un nepietiekamo informāciju par risku jaunākiem pieaugušajiem ar vairākām hroniskām slimībām un/vai nekontrolētu veselības stāvokli, PRAC secināja, ka *Ixchiq* visiem cilvēkiem ir jādod tikai tad, ja pastāv būtisks Čikunguņas drudža vīrusa infekcijas iegūšanas risks, un pēc rūpīgas potenciālo risku un ieguvumu apsvēršanas.
- PRAC arī ņēma vērā *Ixchiq* lietošanas gadījumus cilvēkiem, kuriem ir imūndeficīts vai imūnsupresija, un ieteica precizēt šo cilvēku kontrindikāciju formulējumu.
- Turklāt PRAC uzskatīja, ka *Ixchiq* zāļu aprakstā ir jāatspoguļo pašreizējās zināšanas par šo nopietno blakusparādību rašanos, tostarp encefālīta rašanos.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka *Ixchiq* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, veicot saskaņotos pagaidu grozījumus zāļu aprakstā.

Tāpēc komisija iesaka veikt izmaiņas *Ixchiq* reģistrācijas apliecības noteikumos.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka *Ixchiq* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, veicot iepriekš aprakstītos grozījumus zāļu aprakstā.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas *Ixchiq* reģistrācijas apliecības noteikumos.