

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Produkt Ixchiq jest żywą atenuowaną szczepionką przeciwko wirusowi chikungunya. Zawiera żywy atenuowany szczep CHIKV Δ5nsP3 o genotypie ECSA/IOL. Dokładny mechanizm ochrony przed zakażeniem wirusem chikungunya (CHIKV) lub chorobą wywołaną przez wirus nie został określony. Wiadomo natomiast, że szczepionka Ixchiq wzbudza powstawanie przeciwciał neutralizujących przeciwko CHIKV, które odgrywają ważną rolę w ochronie przed zakażeniem CHIKV lub wywołaną przez ten wirus chorobą.

Produkt Ixchiq uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE 28 czerwca 2024 r. i jest przeznaczony do czynnej immunizacji w celu zapobiegania chorobie wywołanej przez CHIKV u osób w wieku od 18 lat, przy czym 28 marca 2025 r. rozszerzono tę grupę o młodzież od lat 12. Zdolność szczepionki do zapobiegania chorobie wywołanej przez CHIKV stwierdzono na podstawie wyników immunogenności uzyskanych w trzech badaniach klinicznych (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) z wykorzystaniem zastępczego serologicznego punktu końcowego, które wykazały, że pojedyncza dawka wywołuje silne reakcje przeciwciał neutralizujących swoistych wobec CHIKV. Co istotne, skuteczność kliniczna i efektywność szczepień za pomocą produktu Ixchiq nie została jeszcze oznaczona ilościowo.

Według podmiotu odpowiedzialnego na dzień 13 maja 2025 r. około 37 917 dawek zostało podanych na terytorium Reunionu, Francji kontynentalnej (w tym departamentów zamorskich), innych państw UE, Stanów Zjednoczonych i Kanady. Podmiot odpowiedzialny oszacował, że 43% z nich (16 236 dawek) otrzymały osoby w wieku od 65 lat.

Od stycznia 2025 r. duże ognisko gorączki chikungunya występuje we francuskich departamentach zamorskich należących do Unii Europejskiej (UE), co zainspirowało przeprowadzenie kampanii zachęcającej do szczepień skierowanej do osób w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, u których istnieje ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. Kampania została następnie rozszerzona na wszystkie osoby po 18. roku życia. Na dzień 25 kwietnia 2025 r. na francuskich terytoriach zamorskich Reunionu potwierdzono ponad 44 tys. przypadków tej choroby, w tym co najmniej 9 przypadków śmiertelnych².

W dniu 28 kwietnia 2025 r. podmiot odpowiedzialny zgłosił do EMA w trybie nowo zaistniałego problemu bezpieczeństwa dwa poważne przypadki w następstwie szczepienia szczepionką Ixchiq. W dniu 29 kwietnia 2025 r. wszczęto procedurę sygnałową dotyczącą zdarzeń niepożądanych (AE) wymagających hospitalizacji u pacjentów w podeszłym wieku.

Na dzień 30 kwietnia 2025 r. zarówno w UE, jak i poza jej granicami podmiot odpowiedzialny zgłosił 15 przypadków poważnych AE po otrzymaniu szczepionki Ixchiq. Spośród 9 poważnych przypadków zgłoszonych z terytorium UE 4 dotyczyły osób powyżej 80. roku życia, obciążonych wieloma współistniejącymi schorzeniami podstawowymi, które wymagały hospitalizacji. Dwa (2) z tych przypadków dotyczyły ciężkich powikłań neurologicznych u osób w wieku 84 lat — u jednego pacjenta zakończonych zgonem, podczas gdy drugi przebywał w szpitalu. U obu tych osób w płynach ustrojowych wykryto metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) szczep szczepionkowy wirusa chikungunya. W związku z tym francuski urząd ds. zdrowia publicznego (*Haute Autorité de Santé*) zalecił tymczasowe zawieszenie szczepień produktem Ixchiq dla osób w wieku od 65 lat, dopóki nie zostaną ukończone niezbędne badania³. W Stanach Zjednoczonych Ameryki (USA) 6 zgłoszonych przypadków dotyczyło poważnych AE o charakterze neurologicznym lub kardiologicznym po szczepieniu u podróżnych w wieku od 67 lat (źródło: system zgłaszania zdarzeń niepożądanych dotyczących szczepionek [VAERS])⁴. Pięć (5) z tych osób było hospitalizowanych, a wszystkie powróciły do zdrowia. U wszystkich 6 pacjentów występowały choroby współistniejące. Chociaż podmiot odpowiedzialny nie był w stanie ustalić związku przyczynowego, zależność między szczepieniem a poważnymi AE uznał za

prawdopodobną co najmniej jeden ekspert ds. oceny bezpieczeństwa immunologicznego (CISA). Z tego powodu na posiedzeniu w dniu 16 kwietnia Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) amerykańskich Centrów ds. Kontroli i Profilaktyki Chorób (CDC) zalecił zachowanie ostrożności przy szczepieniu osób w wieku powyżej 65 lat w zależności od ryzyka narażenia⁵. Następnie w maju amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) i CDC wydały wspólnie komunikat w sprawie bezpieczeństwa, zalecając wstrzymanie stosowania szczepionki u osób w wieku od 60 lat⁶.

Dnia 5 maja 2025 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki Ixchiq oraz o wydanie zalecenia, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane. Ponadto KE zwróciła się do Agencji/PRAC o jak najszybsze wydanie opinii na temat tego, czy konieczne jest podjęcie tymczasowych środków w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tego produktu leczniczego.

W dniu 7 maja 2025 r. PRAC zalecił jako środek tymczasowy, aby produkt Ixchiq był przeciwwskazany u osób w wieku 65 lat i starszych aż do zakończenia przeglądu oraz aby przeprowadzono szczegółową ocenę wszystkich dostępnych danych⁷.

PRAC rozpatrzył wszystkie dostępne dane, w tym dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, a także przeanalizował bazę EudraVigilance pod kątem opisów przypadków związanych z produktem Ixchiq. Poniżej znajduje się podsumowanie najważniejszych informacji.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

PRAC dokonał przeglądu nowo pozyskanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Ixchiq, w tym tych zebranych po wprowadzeniu do obrotu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa nieklinicznego ani klinicznego. Ponadto w ramach przeglądu nie zostały udostępnione żadne dane dotyczące skuteczności ani efektywności klinicznej.

Nowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu wskazują na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych u osób w podeszłym wieku (22 spośród 28 poważnych przypadków [79%] dotyczyły osób w wieku ≥ 65 lat) oraz u osób z co najmniej jedną przewlekłą lub niekontrolowaną chorobą podstawową. W dwudziestu sześciu (26) spośród 28 przypadków (93%) u pacjentów występowały choroby współistniejące. W dwóch (2) przypadkach w zgłoszeniu brakowało wywiadu medycznego. Spośród 26 przypadków z chorobami współistniejącymi u 23 występowało wiele takich chorób, głównie przewlekłych, takich jak nadciśnienie, cukrzyca i choroby układu krążenia. PRAC był zdania, że wyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych u starszych osób dorosłych jest prawdopodobnie wynikiem gorszej immunologicznej kontroli replikacji wirusa szczepionkowego wskutek immunosenescencji (starzenia się układu odpornościowego) lub innych istniejących wcześniej schorzeń obniżających odporność. Podobnych obserwacji dokonywano w przypadku innych szczepionek żywych atenuowanych. Jeśli jednak chodzi o predysponujące choroby współistniejące lub jednocześnie przyjmowane leki, na podstawie zgłoszeń PRAC nie był w stanie wskazać oczywistego wzorca dla wyższego ryzyka działań niepożądanych po szczepieniu. Oprócz wieku i wywiadu medycznego cechą wspólną większości poważnych przypadków była także płeć męska (22/28 [79%]). Nie wiadomo, czy wynika to z różnic ekspozycji na szczepionkę, różnej częstości występowania czynników ryzyka, czy też różnic zdolności układu odpornościowego do zwalczania wirusa szczepionkowego w zależności od płci. Ponieważ zatem te same czynniki ryzyka mogą występować u kobiet, PRAC nie mógł stwierdzić zróżnicowania ryzyka ze względu na płeć.

Wśród analizowanych przypadków stwierdzono działania niepożądane przypominające gorączkę chikungunya, a ponadto ciężką reaktogenność z ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia, upadkami,

zaostreniem chorób przewlekłych, incydentami sercowymi i incydentami neurologicznymi, które w 18 przypadkach wymagały hospitalizacji, a w 3 zakończyły się zgonem. W większości tych poważnych przypadków albo stwierdzono związek z produktem Ixchiq, albo nie można go było wykluczyć. Należy zauważyć, że związek przyczynowy uznano za prawdopodobny w zakończonym zgonem przypadku 84-letniego mężczyzny z wirusowym zapaleniem mózgu i ostrą niewydolnością nerek po przyjęciu szczepionki Ixchiq. Przypadek ten został dobrze udokumentowany, ponieważ metodą PCR i sekwencjonowania potwierdzono obecność szczepu szczepionkowego zarówno we krwi, jak i w PMR. Na podstawie tego przypadku, a także zważywszy na szerszy kontekst szczepionek żywych atenuowanych, którym przypisywano już związek z rzadkimi, ale biologicznie prawdopodobnymi neurotropowymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, PRAC uznał za zasadne dopisanie zapalenia mózgu w punktach 4.4 i 4.8 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) szczepionki Ixchiq. Wspomniany przypadek śmiertelnego zapalenia mózgu oraz inny przypadek aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wzbudzają obawy co do niewystarczającej atenuacji lub powrotu zjadliwości wirusa szczepionkowego. PRAC zauważył jednak, że ryzyko powrotu do zjadliwości można uznać za niskie ze względu na metodę atenuacji, która wykazuje stabilność genetyczną. Ponadto nic nie wskazuje na to, by w obserwowanych przypadkach mogły mieć miejsce wady lub odchylenia jakościowe.

Ogólnie rzecz biorąc, istnieją pewne wątpliwości co do danych uzyskanych w ramach opisanej wyżej oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najpoważniejsze AE wystąpiły u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi, co utrudnia rozróżnienie między działaniami niepożądanymi związanymi ze szczepionką a tymi wynikającymi z innych czynników. Ponadto na Reunionie rozróżnienie między wirusem szczepionkowym a wirusem typu dzikiego u osób zgłaszających zdarzenia podobne do gorączki chikungunya było ogólnie trudne, ponieważ nie wszystkie opisy przypadków zawierały informacje na temat oznaczenia szczepu CHIKV. Istnieją również pewne wątpliwości co do szacunkowych wartości ekspozycji na szczepionkę, a brak szczegółowej stratyfikacji tych wartości utrudnia precyzyjne obliczenie częstości poważnych AE. Ponadto ograniczenia biernego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, takie jak niski poziom zgłaszania, jeszcze pogłębiają te wątpliwości.

Poza ograniczeniami dotyczącymi danych na temat bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu ocenę stosunku korzyści do ryzyka komplikuje brak danych dotyczących skuteczności i efektywności klinicznej szczepionki Ixchiq, które oczekują na potwierdzenie w ramach zaplanowanych badań porejestacyjnych. W najbliższym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR), w ciągu roku, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przedstawić analizę ryzyka i korzyści przeprowadzoną z użyciem zwalidowanej metodyki dla różnych scenariuszy uwzględniających wiek i uwarunkowania epidemiologiczne.

Rozpoczynając przegląd, PRAC stwierdził, że ze względu na poważny charakter obserwowanych zdarzeń i niewielką ilość danych na temat bezpieczeństwa w populacji w wieku od 65 lat należy tymczasowo ograniczyć ekspozycję na szczepionkę Ixchiq w tej grupie wiekowej. Po szczegółowym przeglądzie dostępnych danych PRAC uznał jednak, że populacji tej nie należy wykluczać ze szczepień. U osób w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego lub powikłanego przebiegu gorączki chikungunya w wyniku zakażenia wirusem CHIKV typu dzikiego, zatem w populacji tej można oczekiwać większych korzyści ze szczepienia. Ponadto dane sugerują, że ryzyko poważnych działań niepożądanych różni się w zależności od wieku oraz indywidualnego wywiadu medycznego i nie rozkłada się równomiernie w całej populacji osób w podeszłym wieku. W związku z tym stosowanie szczepionki Ixchiq powinno być starannie rozważane przez pracowników medycznych u każdego pacjenta indywidualnie i niezależnie od wieku. Ponieważ korzyści ze stosowania szczepionki przewyższają ryzyko, PRAC stwierdził, że należy usunąć tymczasowe przeciwwskazanie u osób w wieku od 65 lat (punkty 4.1 i 4.3 ChPL).

Co ważne, nie można wykluczyć wystąpienia poważnych działań niepożądanych u młodszych osób dorosłych z podstawowymi chorobami współistniejącymi. Takie przypadki znalazły się w analizowanych danych porejestracyjnych. Charakter tych informacji należy jednak uznać za ograniczony. W ramach planowanych obecnie dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (porejestracyjne badanie bezpieczeństwa VLA1553-401 i prospektywne kohortowe badanie bezpieczeństwa VLA1553-406) należy zatem monitorować bezpieczeństwo u osób w wieku 12–64 lat ze schorzeniami klinicznymi, którym towarzyszy upośledzenie lub deregulacja odpowiedzi odpornościowej. Te same badania powinny posłużyć do bardziej szczegółowego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania leku IxchIQ u osób w wieku od 65 lat cierpiących na choroby przewlekłe. Podmiot odpowiedzialny jest zatem zobowiązany do przedłożenia sprawozdań z oceny wykonalności.

W świetle zaobserwowanych ciężkich reakcji i niepełnych informacji na temat ryzyka u młodszych osób dorosłych z chorobami podstawowymi o przewlekłym lub niekontrolowanym charakterze PRAC stwierdził, że w każdym przypadku szczepionkę IxchIQ należy podawać wyłącznie w sytuacji znacznego ryzyka zakażenia wirusem chikungunya, po starannym rozważeniu potencjalnych zagrożeń i korzyści. Druki informacyjne produktu należy odpowiednio zaktualizować (punkt 4.4 ChPL). Ponadto druki informacyjne powinny zawierać wzmianki na temat poważnych reakcji zaobserwowanych u osób starszych i u chorych z wieloma chorobami o przewlekłym lub niekontrolowanym charakterze (punkty 4.4 i 4.8 ChPL). W drukach informacyjnych należy uwzględnić następujące działania niepożądane wraz z odpowiednimi częstościami występowania: encefalopatia, zapalenie mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, stan splątania, omdlenia, małopłytkowość, złe samopoczucie i zmniejszony apetyt (punkt 4.8 ChPL). Ponadto, ponieważ PRAC odnotował również przypadki stosowania szczepionki IxchIQ u osób z niedoborem odporności lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego, zalecono doprecyzowanie przeciwwskazań u takich pacjentów (punkt 4.3 ChPL). Ogólnie rzecz biorąc, powyższe zmiany w drukach informacyjnych można uznać za wystarczające, aby pracownik medyczny został poinformowany o konieczności przeprowadzenia starannej oceny przewidywanych korzyści i potencjalnych zagrożeń przed podaniem szczepionki, biorąc pod uwagę indywidualne uwarunkowania danej osoby, w tym jej wywiad medyczny, choroby współistniejące, przyjmowane leki, ryzyko zakażenia CHIKV oraz ryzyko powikłań związanych z gorączką chikungunya. Jak obecnie podaje punkt 4.1 ChPL, szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Należy wystosować bezpośredni komunikat dla pracowników medycznych (DHPC).

Oprócz zmian w drukach informacyjnych nie są konieczne żadne inne środki minimalizacji ryzyka. W ramach rutynowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podmiot odpowiedzialny powinien w kolejnych raportach PSUR przedstawić szczegółowe oceny zdarzeń o charakterze mikroangiopatii zakrzepowej, neurotropowych zdarzeń niepożądanych, upośledzenia czynności nerek i małopłytkowości, uwzględniając związek przyczynowy, związek czasowy i potencjalne podstawowe czynniki ryzyka. Ponadto podmiot odpowiedzialny powinien odnieść się do kwestii podawania szczepionki osobom o obniżonej odporności.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego IxchIQ procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych. Obejmowały one dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, a także działania niepożądane zgłoszone w systemie EudraVigilance po zastosowaniu produktu IxchIQ.

- PRAC odnotował kilka niepokojących przypadków, w tym trzy przypadki śmiertelne. PRAC zauważył, że większość poważnych przypadków dotyczyła osób w wieku od 65 lat oraz osób z licznymi przewlekłymi lub niekontrolowanymi chorobami podstawowymi.
- W opinii PRAC wyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych u starszych osób dorosłych może być wynikiem słabszej kontroli replikacji wirusa szczepionkowego wskutek immunosenescencji (starzenia się układu odpornościowego) i istniejących wcześniej schorzeń obniżających odporność.
- PRAC uznał, że osoby w podeszłym wieku mogą odnieść większe korzyści ze szczepienia, ponieważ w tej populacji ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu ciężkiego zakażenia wirusem chikungunya jest większe. W związku z tym, ponieważ korzyści ze stosowania szczepionki przewyższają ryzyko, PRAC stwierdził, że szczepionkę Ixchiq można podawać osobom w wieku od 65 lat. W rezultacie należy znieść tymczasowe przeciwwskazanie dla osób w wieku od 65 lat.
- PRAC uznał, że informacje na temat ryzyka poważnych działań niepożądanych u młodszych osób dorosłych (poniżej 65 lat) z chorobami współistniejącymi są obecnie ograniczone.
- W świetle zaobserwowanych ciężkich reakcji i niepełnych informacji na temat ryzyka u młodszych osób dorosłych z wieloma chorobami podstawowymi o przewlekłym lub niekontrolowanym charakterze PRAC stwierdził, że w każdym przypadku szczepionkę Ixchiq należy podawać wyłącznie w sytuacji znacznego ryzyka zakażenia wirusem chikungunya, po starannym rozważeniu potencjalnych zagrożeń i korzyści.
- PRAC odnotował również przypadki stosowania szczepionki Ixchiq u osób z niedoborem odporności lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego, dlatego zalecił doprecyzowanie przeciwwskazań u takich pacjentów.
- Ponadto zdaniem PRAC druki informacyjne produktu Ixchiq powinny odzwierciedlać aktualny stan wiedzy na temat występowania tych poważnych działań niepożądanych, w tym zapalenia mózgu.

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Ixchiq pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu Ixchiq.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC komitet CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Ixchiq pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Ixchiq.