

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Ixchiq este un vaccin viu, atenuat, împotriva chikungunya. Conține tulpina activă atenuată Δ5nsP3 a genotipului ECSA/IOL, CHIKV. Nu s-a stabilit mecanismul exact de protecție împotriva infecției cu virusul chikungunya (CHIKV) și/sau a bolii. Cu toate acestea, Ixchiq produce anticorpi neutralizanți împotriva CHIKV care au un rol important în protejarea împotriva infecției cu CHIKV și/sau a bolii.

Ixchiq a primit autorizație a UE de punere pe piață la 28 iunie 2024 pentru imunizarea activă în scopul prevenirii bolii cauzate de CHIKV la persoanele cu vârsta de cel puțin 18 ani, cu extindere la adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani la 28 martie 2025. Capacitatea vaccinului de a preveni boala cauzată de CHIKV a fost dedusă din rezultatele privind imunogenitatea obținute din trei studii clinice (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) utilizând un criteriu de evaluare serologic surogat și demonstrând că o singură doză induce reacții puternice ale anticorpilor de neutralizare specifici CHIKV. În special, eficacitatea clinică și eficacitatea vaccinării cu Ixchiq nu au fost încă cuantificate.

Potrivit deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP), la 13 mai 2025 fuseseră administrate aproximativ 37 917 doze în La Réunion, Franța continentală (inclusiv departamentele de peste mări), alte țări din UE, Statele Unite și Canada. Dintre ele, DAPP a estimat că 43 % (16 236 de doze) au fost administrate la persoane cu vârsta de 65 de ani și peste.

Din ianuarie 2025, un focar extins de chikungunya afectează departamentele franceze de peste mări ale Uniunii Europene (UE), declanșând o campanie de vaccinare care vizează persoane cu vârsta de peste 65 de ani cu comorbidități și risc de îmbolnăvire gravă. Campania a fost ulterior extinsă pentru a cuprinde toate persoanele cu vârsta de 18 ani și peste. La 25 aprilie 2025 fuseseră raportate peste 44 000 de cazuri confirmate de boală chikungunya din teritoriile franceze de peste mări La Réunion, incluzând cel puțin 9 cazuri letale².

La 28 aprilie 2025, DAPP a raportat către EMA 2 cazuri grave în urma vaccinării cu Ixchiq semnalând o problemă de siguranță nou-apărută. La 29 aprilie 2025 a fost inițiată o procedură de informare cu privire la evenimentele adverse care au necesitat spitalizare la pacienții în vârstă.

La 30 aprilie 2025, DAPP raportase 15 cazuri de evenimente adverse grave în urma vaccinării cu Ixchiq, atât în UE, cât și în afara ei. Din cele 9 cazuri grave raportate din UE, 4 s-au manifestat la persoane cu vârsta de peste 80 de ani cu mai multe comorbidități subiacente și care au necesitat spitalizare. Două (2) din aceste cazuri au implicat complicații neurologice grave la persoane cu vârsta de 84 de ani, care, într-un caz, au dus la deces, iar în celălalt, la spitalizarea pacientului pentru recuperare. La ambele persoane, tulpina vaccinală a virusului chikungunya a fost detectată în fluidele corporale prin metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR). În consecință, autoritatea franceză de sănătate publică (*Haute Autorité de Santé*) a recomandat suspendarea temporară a vaccinării cu Ixchiq pentru persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste până la finalizarea investigațiilor necesare³. În Statele Unite ale Americii (SUA), cele 6 cazuri raportate au inclus evenimente adverse neurologice sau cardiace grave în urma vaccinării la călătorii cu vârsta de 67 de ani și peste (sursa: Sistemul de raportare a evenimentelor adverse cauzate de vaccin [VAERS])⁴. Cinci (5) din aceste persoane au fost spitalizate și toate s-au recuperat. Toți cei 6 pacienți aveau comorbidități existente. Deși DAPP nu a putut stabili cauzalitatea, asocierea vaccinării cu evenimentele adverse grave a fost evaluată ca fiind plauzibilă de cel puțin un expert în evaluarea siguranței imunizării clinice (CISA). Din acest motiv, la reuniunea din 16 aprilie, Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP) al Centrelor de Prevenire și Control al Bolilor (CDC) din Statele Unite ale Americii (SUA) a recomandat măsuri de precauție la vaccinarea persoanelor în vârstă de peste 65 de ani, în funcție de riscul de expunere⁵. Ulterior, în luna mai, Agenția pentru Alimentație și Medicamente din Statele Unite (FDA) și CDC au emis în comun o comunicare privind siguranța, prin care recomandau o pauză în utilizarea vaccinului la persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste⁶.

La 5 mai 2025, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Ixchiq și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate. În plus, CE a solicitat agenției/PRAC să emită un aviz, cât mai curând posibil, cu privire la necesitatea unor măsuri temporare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a acestui medicament.

La 7 mai 2025, PRAC a recomandat, ca măsură temporară, ca Ixchiq să fie contraindicat la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste pe durata evaluării și a fost efectuată o evaluare aprofundată a tuturor datelor disponibile⁷.

PRAC a evaluat toate datele disponibile, inclusiv datele furnizate de DAPP, precum și analiza EudraVigilance a tuturor rapoartelor de caz în asociere cu Ixchiq. Mai jos se găsește un rezumat al celor mai relevante informații.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a examinat datele nou-apărute privind siguranța pentru Ixchiq, care au inclus date privind siguranța ulterioare punerii pe piață. Nu au fost identificate noi date neclinice sau clinice privind siguranța. În plus, în contextul examinării, nu au devenit disponibile date privind eficiența sau eficacitatea clinică.

Noile date privind siguranța ulterioare punerii pe piață indică un risc crescut de reacții adverse grave la persoanele în vârstă [22 din 28 de cazuri grave (79 %) raportate la persoane cu vârsta ≥ 65 de ani] și la persoane cu cel puțin o afecțiune medicală cronică și/sau necontrolată subiacentă. În douăzeci și șase (26) din 28 de cazuri (93 %), pacienții aveau comorbidități. În două (2) cazuri nu s-au raportat antecedente medicale. Din cele 26 de cazuri cu comorbidități, 23 de pacienți aveau comorbidități multiple, în principal afecțiuni cronice, cum ar fi hipertensiune, diabet zaharat și boli cardiovasculare. PRAC a fost de părere că riscul mai mare de reacții adverse grave la adulții în vârstă este probabil rezultatul unui control imunologic mai slab al replicării virusului vaccinal din cauza imunosenescentei (funcție redusă a sistemului imunitar la o vârstă înaintată) și/sau a altor afecțiuni preexistente care compromit sistemul imunitar. Observații similare au fost făcute cu alte vaccinuri vii atenuate. Cu toate acestea, în ceea ce privește comorbiditățile sau medicamentele administrate concomitent predispozante raportate, PRAC nu a putut identifica un tipar evident care ar expune persoanele la un risc mai mare de a avea reacții adverse în urma vaccinării. Pe lângă vârstă și antecedentele medicale, a fost raportată o proporție mai mare de cazuri grave la bărbați [22/28 (79 %)]. Nu se știe dacă acest lucru are legătură cu diferențele de gen în ceea ce privește expunerea la vaccin, cu prevalența factorilor de risc sau cu capacitatea sistemului imunitar de a controla virusul vaccinal. Prin urmare, întrucât aceiași factori de risc pot fi prezenți la femei, PRAC nu a putut stabili nicio distincție de risc.

Cazurile evaluate au demonstrat un tipar de reacții adverse asemănătoare chikungunya și reactogenitate severă cu deteriorarea generală a stării de sănătate, căderi, exacerbarea afecțiunilor medicale cronice, evenimente cardiace și evenimente neurologice, care în 18 cazuri au dus la spitalizare și în 3 cazuri la deces. În majoritatea cazurilor grave, evenimentele au fost considerate fie legate de Ixchiq, fie nu a putut fi exclusă o posibilă legătură. De remarcat, legătura de cauzalitate a fost evaluată ca fiind probabilă pentru un caz mortal al unui bărbat în vârstă de 84 de ani cu encefalită virală și insuficiență renală acută după administrarea Ixchiq. Acest caz a fost considerat bine documentat, întrucât PCR-ul și secvențierea au validat prezența tulpinii vaccinului atât în sânge, cât și în factorul de stimulare a coloniilor. Pe baza acestui caz și având în vedere contextul mai larg al vaccinurilor vii atenuate, care au fost asociate cu evenimente adverse neurotrope rare, dar plauzibile din punct de vedere biologic, cum ar fi encefalita sau meningita, PRAC a concluzionat că includerea

encefalitei la punctele 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Ixchiq este justificată. Acest caz de encefalită mortală și un caz suplimentar de meningită aseptică au ridicat problema atenuării sau reversiei insuficiente la virulența virusului vaccinal. Cu toate acestea, PRAC a constatat că riscul de reversie la virulență este considerat scăzut din cauza naturii metodei de atenuare, care a demonstrat stabilitate genetică. De asemenea, nu a existat nicio indicație conform căreia cazurile observate ar putea fi asociate cu deficiențe sau abateri legate de calitate.

În general, există unele incertitudini în ceea ce privește datele referitoare la evaluarea siguranței ulterioare punerii pe piață, descrise mai sus. Cele mai grave evenimente adverse au apărut la pacienții cu comorbidități multiple, ceea ce complică diferențierea dintre reacțiile adverse asociate vaccinului și cele care decurg din alți factori. În plus, în La Réunion, diferențierea între virusul vaccinal și virusul de tip sălbatic la persoanele care au raportat evenimente similare cu chikungunya a fost, în general, dificilă, deoarece nu toate cazurile includeau informații despre testarea specifică tulpinii CHIKV. De asemenea, există o anumită incertitudine în ceea ce privește estimările privind expunerea la vaccinuri, iar lipsa unei stratificări detaliate a acestor cifre a împiedicat efectuarea unor calcule precise ale ratei evenimentelor adverse grave. În sfârșit, limitările legate de farmacovigilența pasivă, cum ar fi raportarea insuficientă, contribuie și mai mult la incertitudine.

Pe lângă limitările legate de datele privind siguranța ulterioare punerii pe piață, evaluarea raportului beneficiu-risc a fost complicată de absența datelor privind eficiența sau eficacitatea clinică pentru Ixchiq, care rămâne de confirmat prin studiile post-autorizare planificate. Într-un viitor raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS), în termen de un an, deținătorului autorizației de punere pe piață i se solicită să prezinte o analiză risc-beneficiu, utilizând o metodologie validată, pentru diferite scenarii care iau în considerare vârsta și mediile epidemiologice.

La începutul prezentei reexaminări, PRAC a considerat că, având în vedere gravitatea evenimentelor observate și datele limitate privind siguranța la populația cu vârsta de 65 de ani și peste, este adecvat să se limiteze temporar expunerea la vaccinarea cu Ixchiq la această grupă de vârstă. Cu toate acestea, în urma unei evaluări amănunțite a datelor disponibile, PRAC a considerat că această populație nu trebuie exclusă de la vaccinare. Persoanele vârstnice au risc mare de boală chikungunya gravă sau complicată cauzată de infecția cu virusul CHIKV de tip sălbatic și, prin urmare, probabilitatea de a beneficia de vaccinare este mai mare în cazul lor. În plus, datele sugerează că riscul de reacții adverse grave variază în funcție de vârstă și de antecedentele medicale individuale, în loc să fie distribuit uniform în rândul populației vârstnice. Prin urmare, utilizarea Ixchiq trebuie evaluată cu atenție de profesioniștii din domeniul sănătății, în mod individual, indiferent de vârstă. Întrucât beneficiile vaccinului depășesc riscurile, PRAC a concluzionat că contraindicația temporară pentru persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste trebuie eliminată (punctele 4.1 și 4.3 din RCP).

Este important de precizat că nu se poate exclude posibilitatea de reacții adverse grave la adulții mai tineri cu comorbidități subiacente. Astfel de cazuri au fost disponibile în datele ulterioare punerii pe piață. Datele sunt însă considerate limitate. Astfel, siguranța la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 și 64 de ani cu afecțiuni clinice asociate cu răspunsuri imunitare slăbite sau dereglate trebuie monitorizată în cadrul activităților suplimentare de farmacovigilență planificate în prezent (studiul de siguranță post-autorizare VLA1553-401 și studiul prospectiv de siguranță de cohortă VLA1553-406). Aceleași studii trebuie utilizate pentru a caracteriza suplimentar siguranța Ixchiq la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste și care au afecțiuni cronice. În acest scop, DAPP are obligația de a prezenta rapoarte de evaluare a fezabilității.

Având în vedere reacțiile severe observate și informațiile limitate despre riscul la adulții tineri cu afecțiuni medicale cronice și/sau necontrolate subiacente, PRAC a concluzionat că, pentru toate persoanele, Ixchiq se administrează numai când există un risc semnificativ de infectare cu virusul chikungunya și după o analiză atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale. Informațiile referitoare la

medicament trebuie actualizate în consecință (punctul 4.4 din RCP). În plus, informațiile referitoare la medicament trebuie să includă informații despre reacțiile grave raportate la vârstnici și la persoanele cu afecțiuni cronice sau necontrolate multiple (punctele 4.4 și 4.8 din RCP). Următoarele reacții adverse, cu frecvențele corespunzătoare, trebuie adăugate la informațiile referitoare la medicament: encefalopatie, encefalită, meningită aseptică, stare de confuzie, sincopă, trombocitopenie, indispoziție și scăderea poftei de mâncare (punctul 4.8 din RCP). În cele din urmă, întrucât PRAC a observat, de asemenea, cazuri de utilizare a Ixchiq la persoane cu imunodeficiență sau cu imunosupresie, s-a recomandat clarificarea formulării contraindicației la aceste persoane (punctul 4.3 din RCP). În general, aceste modificări ale informațiilor referitoare la medicament sunt considerate suficiente pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății în vederea efectuării unei evaluări atente a beneficiilor anticipate și a riscurilor potențiale înainte de vaccinare, ținând seama de caracteristicile persoanei în cauză, inclusiv de istoricul medical, de comorbidități, de medicamentele administrate concomitent, de riscul de infecție cu CHIKV și de riscul de complicații asociat cu boala chikungunya. Așa cum se menționează în prezent la punctul 4.1 din RCP, utilizarea acestui vaccin trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale. Urmează să fie distribuită o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC).

Pe lângă modificările din informațiile referitoare la medicament, nu sunt considerate necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. În cadrul activităților de farmacovigilență de rutină, DAPP trebuie să includă evaluări detaliate ale evenimentelor de microangiopatie trombotică, ale evenimentelor adverse neurotrope, ale insuficienței renale și ale trombocitopeniei în RPAS viitoare, abordând legătura de cauzalitate, relația temporală și factorii de risc subiacenți potențiali. În plus, DAPP trebuie să discute despre administrarea vaccinurilor la persoane imunocompromise.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Ixchiq.
- PRAC a analizat toate datele disponibile. Acestea au inclus date furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață, precum și reacțiile adverse raportate în EudraVigilance în urma utilizării Ixchiq.
- PRAC a identificat mai multe cazuri care prezintă motive de îngrijorare, inclusiv trei cazuri letale. PRAC a constatat că majoritatea cazurilor grave au vizat persoane cu vârsta de 65 de ani și peste și persoane cu multiple afecțiuni medicale cronice și/sau necontrolate subiacente.
- PRAC a considerat că un risc mai mare de reacții adverse grave la adulții mai în vârstă poate fi asociat cu un control mai slab al replicării virusului vaccinal, din cauza imunosenescentei (funcție redusă a sistemului imunitar la o vârstă avansată) și a unor afecțiuni preexistente care compromit sistemul imunitar.
- PRAC a considerat că este mai probabil ca persoanele în vârstă să beneficieze de pe urma vaccinării, deoarece această populație are risc mare de spitalizare și de deces din cauza infecției severe cu virusul chikungunya. Prin urmare, întrucât beneficiile vaccinului depășesc riscurile, PRAC a concluzionat că Ixchiq poate fi administrat persoanelor cu vârsta de 65 de ani și peste. În consecință, trebuie ridicată contraindicația temporară pentru persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste.
- PRAC a considerat că informațiile despre riscul de reacții adverse grave la adulții mai tineri (sub 65 de ani) cu afecțiuni medicale subiacente sunt în prezent limitate.

- Având în vedere reacțiile severe observate și informațiile limitate despre riscul la adulții tineri cu afecțiuni medicale cronice și/sau necontrolate subiacente multiple, PRAC a concluzionat că, pentru toate persoanele, Ixchiq se administrează numai când există un risc semnificativ de infectare cu virusul chikungunya și după o analiză atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale.
- De asemenea, PRAC a remarcat cazuri de utilizare a Ixchiq la persoanele cu imunodeficiență sau imunosupresie și a recomandat clarificarea formulării contraindicației pentru aceste persoane.
- În plus, PRAC a fost de părere că informațiile referitoare la medicament privind Ixchiq ar trebui să reflecte cunoștințele actuale privind apariția acestor reacții adverse grave, inclusiv apariția encefalitei.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Ixchiq rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite la informațiile referitoare la medicament.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Ixchiq.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Ixchiq rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la medicament descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Ixchiq.