

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Ixchiq je živá atenuovaná očkovačia látka proti vírusu chikungunya. Obsahuje živý atenuovaný kmeň vírusu CHIKV $\Delta 5nsP3$ genotypu ECSA/IOL. Presný mechanizmus ochrany pred infekciou spôsobenou vírusom chikungunya (CHIKV) a/alebo ochorením spôsobeným týmto vírusom nebol stanovený. Očkovačia látka Ixchiq však vyvoláva neutralizačné protilátky proti vírusu CHIKV, ktoré zohrávajú významnú úlohu pri ochrane pred infekciou vyvolanou vírusom CHIKV a/alebo ochorením spôsobeným týmto vírusom.

Očkovacej látke Ixchiq bolo 28. júna 2024 udelené povolenie na uvedenie na trh v EÚ na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia spôsobeného vírusom CHIKV u osôb vo veku 18 rokov a starších, s rozšírením na dospelých vo veku 12 rokov a starších dňa 28. marca 2025. Schopnosť očkovacej látky predchádzať ochoreniu spôsobenému vírusom CHIKV bola odvodená z výsledkov imunogenicity troch klinických skúšaní (VLA1553 – 301, VLA1553 – 302, VLA1553 – 32) s použitím sérologického náhradného koncového ukazovateľa, čím sa preukázalo, že jedna dávka vyvoláva spoľahlivé neutralizačné protilátkové odpovede špecifické pre vírus CHIKV. Predovšetkým sa musí kvantifikovať klinická účinnosť a efektívnosť očkovania očkovačou látkou Ixchiq.

Podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh bolo k 13. máju 2025 podaných približne 37 917 dávok na celom ostrove La Réunion, v kontinentálnom Francúzsku (vrátane zámorských departmentov), v iných krajinách EÚ, Spojených štátoch a Kanade. Z toho držiteľ povolenia na uvedenie na trh odhadol, že 43 % (16 236 dávok) bolo podaných osobám vo veku 65 rokov a starších.

Od januára 2025 rozsiahla epidémia ochorenia chikungunya postihla francúzske zámorské departementy Európskej únie (EÚ), čo vyvolalo očkovačiu kampaň zameranú na jednotlivcov starších ako 65 rokov s komorbiditami, u ktorých je riziko závažného ochorenia. Kampaň bola neskôr rozšírená tak, aby zahŕňala všetkých jednotlivcov vo veku 18 rokov a starších. K 25. aprílu 2025 bolo z francúzskych zámorských území na ostrove La Réunion hlásených viac ako 44 000 potvrdených prípadov ochorenia chikungunya vrátane najmenej 9 smrteľných prípadov².

Dňa 28. apríla 2025 držiteľ povolenia na uvedenie na trh nahlásil agentúre EMA dva závažné prípady po očkovaní očkovačou látkou Ixchiq na základe vznikajúceho bezpečnostného problému. Dňa 29. apríla 2025 sa začal postup týkajúci sa signálu o nežiaducich udalostiach vyžadujúcich si hospitalizáciu u starších pacientov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nahlásil do 30. apríla 2025 v rámci EÚ aj mimo nej 15 prípadov závažných nežiaducich udalostí po očkovaní očkovačou látkou Ixchiq. Z 9 závažných prípadov hlásených z EÚ sa štyri vyskytli u osôb starších ako 80 rokov s viacerými sprievodnými komorbiditami, u ktorých bola potrebná hospitalizácia. Dva (2) z týchto prípadov sa týkali závažných neurologických komplikácií u 84-ročných osôb, ktoré v jednom prípade viedli k smrti, zatiaľ čo druhý pacient sa zotavil v nemocnici. U obidvoch osôb sa kmeň vírusu chikungunya z očkovacej látky zistil v telesných tekutinách metódou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). V dôsledku toho francúzsky orgán verejného zdravotníctva (*Haute Autorité de Santé*) odporučil dočasné pozastavenie očkovania očkovačou látkou Ixchiq pre osoby vo veku 65 rokov a staršie, kým sa nevykonajú potrebné vyšetrenia³. V Spojených štátoch amerických (USA) 6 hlásených prípadov zahŕňalo neurologické alebo srdcové závažné nežiaduce udalosti po očkovaní u cestujúcich vo veku 67 rokov a starších (zdroj: Systém hlásenia nežiaducich udalostí v súvislosti s očkovaním [VAERS])⁴. Päť (5) z týchto osôb bolo hospitalizovaných a všetky sa uzdravili. Všetkých 6 pacientov malo existujúce komorbidity. Hoci držiteľ povolenia na uvedenie na trh nemohol určiť príčinnú súvislosť, aspoň jeden odborník na posúdenie bezpečnosti klinickej imunizácie (CISA) považoval súvislosť očkovania so závažnými nežiaducimi udalosťami za pravdepodobnú. Z tohto dôvodu Poradný výbor pre imunizačné postupy (ACIP) Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) v Spojených štátoch (USA) odporučil na svojom zasadnutí 16.

apríla preventívne opatrenia pri očkovaní ľudí starších ako 65 rokov v závislosti od rizika expozície⁵. Neskôr v máji Úrad USA pre potraviny a lieky (FDA) a CDC spoločne vydali bezpečnostné oznámenie, v ktorom odporučili prestávku v používaní očkovacej látky pre osoby vo veku 60 rokov a staršie⁶.

Európska komisia (ES) začala 5. mája 2025 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), aby posúdil vplyv uvedených obáv na pomer prínosu a rizika očkovacej látky Ixchiq a vydal odporúčanie, či sa príslušné povolenia na uvedenie na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru/výbor PRAC, aby čo najskôr vydali stanovisko, či sú potrebné dočasné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania tohto lieku.

Výbor PRAC dňa 7. mája 2025 odporučil ako dočasné opatrenie kontraindikovať očkovaciu látku Ixchiq u osôb vo veku 65 rokov a starších počas prebiehajúceho preskúmania a uskutočniť dôkladné posúdenie všetkých dostupných údajov⁷.

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje vrátane údajov, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj analýzu všetkých prípadových hlásení v systéme EudraVigilance v súvislosti s očkovacou látkou Ixchiq. Súhrn najdôležitejších informácií je uvedený ďalej.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC preskúmal nové údaje o bezpečnosti očkovacej látky Ixchiq, ktoré zahŕňali údaje o bezpečnosti po uvedení na trh. Neboli identifikované žiadne nové predklinické ani klinické údaje o bezpečnosti. Okrem toho v súvislosti s preskúmaním neboli k dispozícii žiadne údaje o klinickej účinnosti alebo efektívnosti.

Nové údaje o bezpečnosti po uvedení na trh naznačujú zvýšené riziko závažných nežiaducich reakcií u starších osôb (22 z 28 závažných prípadov [79 %] nahlásených u osôb vo veku ≥ 65 rokov) a u osôb s najmenej jedným základným chronickým ochorením a/alebo nekontrolovaným zdravotným stavom. V dvadsiatich šiestich (26) prípadoch z 28 prípadov (93 %) mali pacienti komorbiditu. V dvoch (2) prípadoch nebola nahlásená žiadna lekárska anamnéza. Z 26 prípadov komorbidít malo 23 pacientov viacero komorbidít, väčšinou chronické ochorenia, ako je hypertenzia, diabetes mellitus a kardiovaskulárne ochorenie. Výbor PRAC dospel k názoru, že vyššie riziko závažných nežiaducich reakcií u starších dospelých osôb je pravdepodobne výsledkom horšej imunologickej kontroly replikácie vírusu v očkovacej látke v dôsledku imunosenescencie (zníženej funkcie imunitného systému v pokročilom veku) a/alebo iných už existujúcich imunokompromitujúcich stavov. Podobné pozorovania boli zaznamenané aj v prípade iných živých atenuovaných očkovacích látok. Pokiaľ však ide o predispozíciu hlásených komorbidít alebo súbežnej liečby, výbor PRAC nedokázal identifikovať zjavný vzorec, ktorý by jednotlivcov vystavil vyššiemu riziku výskytu nežiaducich reakcií po očkovaní. Okrem veku a lekárskej anamnézy bol u mužov hlásený vyšší podiel závažných prípadov (22/28 [79 %]). Nie je známe, či to súvisí s rodovými rozdielmi vo vystavení očkovacej látke, v prevalencii rizikových faktorov alebo v schopnosti imunitného systému kontrolovať vírus očkovacej látky. Preto, keďže rovnaké rizikové faktory môžu byť prítomné u žien, výbor PRAC nemohol vyvodiť žiadny rozdiel v riziku.

Preskúmané prípady preukázali vzorec nežiaducich reakcií podobných vírusu chikungunya a závažnú reaktogenicitu so zhoršením celkového zdravotného stavu, pádmi, exacerbáciou chronických zdravotných stavov, srdcovými udalosťami a neurologickými udalosťami, ktoré v 18 prípadoch zahŕňali hospitalizáciu a v troch prípadoch smrť. Vo väčšine závažných prípadov sa udalosti posudzovali buď v súvislosti s očkovacou látkou Ixchiq, alebo sa nemohol vylúčiť možný vzťah. Je potrebné poznamenať, že príčinná súvislosť bola posúdená ako pravdepodobná v prípade smrteľného prípadu 84-ročného muža s vírusovou encefalitídou a akútnym zlyhaním obličiek po podaní očkovacej látky Ixchiq. Tento prípad sa považoval za dobre zdokumentovaný, keďže PCR a sekvenovanie potvrdili prítomnosť kmeňa

očkovacej látky v krvi aj v CSF. Na základe tohto prípadu a vzhľadom na širší kontext živých atenuovaných očkovacích látok, ktoré boli spojené so zriedkavými, ale biologicky možnými neurotrofnými nežiaducimi udalosťami, ako je encefalitída alebo meningitída, výbor PRAC dospel k záveru, že uvedenie encefalitídy v častiach 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre očkovaciu látku IxchIQ je opodstatnené. Tento prípad smrteľnej encefalitídy a ďalší prípad aseptickkej meningitídy vyvolali otázku nedostatočnej atenuácie alebo reverzie virulencie vírusu v očkovacej látke. Výbor PRAC však poznamenal, že riziko reverzie virulencie sa považuje za nízke vzhľadom na povahu metódy atenuácie, pri ktorej sa preukázala genetická stabilita. Takisto nič nenaznačovalo, že by pozorované prípady mohli súvisieť s nedostatkami alebo odchýlkami súvisiacimi s kvalitou.

Celkovo existujú určité nejasnosti týkajúce sa údajov v súvislosti s hodnotením bezpečnosti po uvedení na trh, ktoré je opísané vyššie. Najzávažnejšie nežiaduce udalosti sa vyskytli u pacientov s viacerými komorbiditami, čo skomplikovalo rozlíšenie medzi nežiaducimi reakciami súvisiacimi s očkovacou látkou a nežiaducimi reakciami vyplývajúcimi z iných faktorov. Na ostrove La Réunion bolo okrem toho celkovo ťažké rozlišovať medzi vírusom očkovacej látky a vírusom divého typu u osôb, ktoré hlásili udalosti podobné ochoreniu chikungunya, keďže nie všetky prípady zahŕňali informácie o špecifickom testovaní na kmeň CHIKV. Existuje tiež určitá neistota, pokiaľ ide o odhady expozície očkovacej látke, a nedostatočná podrobná stratifikácia týchto počtov bránila presným výpočtom miery závažných nežiaducich udalostí. Napokon prispievajú k neistote aj obmedzenia pasívneho dohľadu nad liekmi, ako je nedostatočné nahlasovanie.

Okrem obmedzení súvisiacich s údajmi o bezpečnosti po uvedení na trh bolo posúdenie prínosu a rizika skomplikované neprítomnosťou údajov o klinickej účinnosti alebo efektívnosti očkovacej látky IxchIQ, čo ešte treba potvrdiť prostredníctvom plánovaných štúdií po vydaní povolenia. V nadchádzajúcej periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti (PSUR) sa od držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyžaduje, aby do jedného roka predložil analýzu rizík a prínosov s použitím validovanej metodiky pre rôzne scenáre zohľadňujúce vek a epidemiologické podmienky.

Na začiatku tohto preskúmania výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na závažnosť pozorovaných udalostí a obmedzené údaje o bezpečnosti v populácii vo veku 65 rokov a viac je vhodné dočasne obmedziť vystavenie očkovaniu očkovacou látkou IxchIQ v tejto vekovej skupine. Po dôkladnom preskúmaní dostupných údajov však výbor PRAC usúdil, že táto populácia by nemala byť vylúčená z očkovania. Starší jedinci sú vystavení zvýšenému riziku závažného alebo komplikovaného ochorenia chikungunya spôsobeného infekciou vírusom CHIKV divého typu, a preto je pravdepodobnejšie, že pre nich bude očkovanie prínosom. Okrem toho z údajov vyplýva, že riziko závažných nežiaducich reakcií sa líši v závislosti od veku a individuálnej lekárskej anamnézy, a nie je rovnomerne rozložené v staršej populácii. Zdravotnícki pracovníci preto majú použitie očkovacej látky IxchIQ dôkladne vyhodnotiť na individuálnom základe bez ohľadu na vek. Keďže prínosy očkovacej látky prevyšujú riziká spojené s jej používaním, výbor PRAC dospel k záveru, že dočasná kontraindikácia pre osoby vo veku 65 rokov a staršie sa má odstrániť (časti 4.1 a 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Dôležité je, že nemožno vylúčiť, že závažné nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť u mladších dospelých so základnými komorbiditami. Takéto prípady boli k dispozícii v údajoch po uvedení na trh. Tieto údaje sa však považujú za obmedzené. Bezpečnosť u osôb vo veku 12 – 64 rokov s klinickými ochoreniami spojenými s poškodením alebo dysreguláciou imunitnej odpovede sa má preto monitorovať v rámci ďalších plánovaných farmakovigilančných činností (štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia VLA1553-401 a prospektívna kohortová štúdia o bezpečnosti VLA1553-406). Na ďalšiu charakterizáciu bezpečnosti očkovacej látky IxchIQ u osôb vo veku 65 rokov a starších s chronickými ochoreniami sa majú použiť rovnaké štúdie. Na tento účel sa od držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyžaduje, aby predložil správy o posúdení uskutočniteľnosti.

Vzhľadom na pozorované závažné reakcie a obmedzené informácie o riziku u mladších dospelých so základnými chronickými ochoreniami a/alebo nekontrolovanými zdravotnými stavmi výbor PRAC dospel k záveru, že očkovacia látka Ixchiq sa má u všetkých osôb podávať len v prípade významného rizika získania infekcie spôsobenej vírusom chikungunya a po dôkladnom zvážení potenciálnych rizík a prínosov. Informácie o lieku sa majú zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať (časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Informácie o lieku majú okrem toho obsahovať informácie o závažných reakciách hlásených u starších osôb a u osôb s viacerými chronickými alebo nekontrolovanými ochoreniami (časti 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Do informácií o lieku sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie s príslušnými frekvenciami: encefalopatia, encefalitída, aseptická meningitída, stav zmätenosti, synkopa, trombocytopénia, malátnosť a znížená chuť do jedla (časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Napokon, keďže výbor PRAC zaznamenal aj prípady použitia očkovacej látky Ixchiq u osôb, ktoré majú imunitnú nedostatočnosť alebo imunosupresiu, odporučilo sa objasniť znenie kontraindikácie u týchto osôb (časť 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Tieto zmeny v informáciách o lieku sa celkovo považujú za dostatočné na informovanie zdravotníckeho pracovníka, aby pred očkovaním vykonal dôkladné posúdenie predpokladaných prínosov a potenciálnych rizík, pričom sa zohľadnia charakteristiky jednotlivca vrátane lekárskej anamnézy, komorbidít, súbežnej liečby, rizika infekcie vyvolanej vírusom CHIKV a rizika komplikácií spôsobených ochorením chikungunya. Ako sa v súčasnosti uvádza v časti 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku, používanie tejto očkovacej látky má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. Má sa distribuovať priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC).

Okrem zmien v informáciách o lieku sa nepovažujú za potrebné žiadne ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík. V rámci bežných farmakovigilančných činností má držiteľ povolenia na uvedenie na trh v nadchádzajúcich správach PSUR uviesť podrobné hodnotenia udalostí trombotickej mikroangiopatie, neurotrofných nežiaducich udalostí, poruchy funkcie obličiek a trombocytopénie, pričom sa bude zaoberať príčinnou súvislosťou, časovým vzťahom a potenciálnymi základnými rizikovými faktormi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má okrem toho diskutovať o podaní očkovacej látky s osobami s oslabeným imunitným systémom.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre očkovaciu látku Ixchiq,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje. Patrili k nim údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj nežiaduce reakcie v databáze EudraVigilance hlásené po použití očkovacej látky Ixchiq,
- výbor PRAC identifikoval niekoľko prípadov vyvolávajúcich obavy vrátane troch smrteľných prípadov. Výbor PRAC konštatoval, že väčšina závažných prípadov sa týkala osôb vo veku 65 rokov a starších a osôb s viacerými základnými chronickými ochoreniami a/alebo nekontrolovanými zdravotnými stavmi,
- výbor PRAC dospel k názoru, že vyššie riziko závažných nežiaducich reakcií u starších dospelých môže súvisieť s horšou kontrolou replikácie vírusu v očkovacej látke v dôsledku imunosenescencie (zníženej funkcie imunitného systému v pokročilom veku) a už existujúcich imunokompromitujúcich stavov,
- výbor PRAC usúdil, že je pravdepodobnejšie, že očkovanie bude prínosom pre staršie osoby, keďže táto populácia je vystavená zvýšenému riziku hospitalizácie a úmrtia v dôsledku

závažnej infekcie spôsobenej vírusom chikungunya. Keďže prínosy očkovacej látky prevyšujú riziká spojené s jej používaním, výbor PRAC dospel k záveru, že očkovacia látka Ixchiq sa môže podávať osobám vo veku 65 rokov a starším. Preto sa má zrušiť dočasná kontraindikácia pre osoby vo veku 65 rokov a staršie,

- výbor PRAC usúdil, že informácie o riziku závažných nežiaducich reakcií u mladších dospelých (mladších ako 65 rokov) so základnými ochoreniami sú v súčasnosti obmedzené,
- vzhľadom na pozorované závažné reakcie a obmedzené informácie o riziku u mladších dospelých s viacerými základnými chronickými ochoreniami a/alebo nekontrolovanými zdravotnými stavmi výbor PRAC dospel k záveru, že očkovacia látka Ixchiq sa má u všetkých osôb podávať len v prípade významného rizika získania infekcie spôsobenej vírusom chikungunya a po dôkladnom zvážení potenciálnych rizík a prínosov,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie prípady použitia očkovacej látky Ixchiq u osôb s imunodeficienciou alebo imunosupresiou a odporučil, aby sa objasnilo znenie kontraindikácie u týchto osôb,
- výbor PRAC okrem toho dospel k názoru, že informácie o očkovacej látke Ixchiq majú odzrkadľovať súčasné poznatky o výskyte týchto závažných nežiaducich reakcií vrátane výskytu encefalitídy.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika očkovacej látky Ixchiq ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených zmien v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach na vydanie povolení na uvedenie očkovacej látky Ixchiq na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika očkovacej látky Ixchiq ostáva priaznivý s podmienkou vykonania zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach na vydanie povolení na uvedenie očkovacej látky Ixchiq na trh.