

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Cepivo Ixchiq je živo oslabiljeno cepivo proti čikungunji. Vsebuje živi oslabiljen sev virusa CHIKV Δ5nsP3 genotipa ECSA/IOL. Natančen mehanizem zaščite pred okužbo z virusom čikungunje (CHIKV) in/ali boleznijo ni bil ugotovljen. Znano pa je, da cepivo Ixchiq sproži nevtralizacijska protitelesa proti virusu CHIKV, ki imajo pomembno vlogo pri zaščiti pred okužbo s tem virusom in/ali boleznijo.

Cepivo Ixchiq je 28. junija 2024 prejelo dovoljenje za promet za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni, ki jo povzroča virus CHIKV, pri posameznikih, starejših od 18 let, nakar je bilo dovoljenje 28. marca 2025 razširjeno na mladostnike, starejše od 12 let. O zmožnosti cepiva za preprečevanje bolezni zaradi virusa CHIKV se je sklepalo na podlagi rezultatov glede imunogenosti iz treh kliničnih preskušanj (VLA1553–301, VLA1553–302, VLA1553–32) z uporabo serološkega nadomestnega opazovanega dogodka, ki dokazujejo, da en odmerek sproži robusten odziv nevtralizacijskih protiteles, specifičnih za virus CHIKV. Še vedno pa je treba kvantitativno opredeliti klinično učinkovitost in uspešnost cepljenja s cepivom Ixchiq.

Po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bilo do 13. maja 2025 na otoku La Réunion, v celinski Franciji (vključno s čezmorskimi departmaji), drugih državah EU, Združenih državah Amerike in Kanadi uporabljenih 37 917 odmerkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ocenil, da je bilo od tega 43 % (16 236 odmerkov) danih posameznikom, starim 65 let ali več.

Od januarja 2025 v francoskih čezmorskih departmajih, ki sodijo v Evropsko unijo (EU), razsaja večji izbruh čikungunje, kar je sprožilo kampanjo cepljenja, namenjeno posameznikom, starejšim od 65 let, ki imajo pridružene bolezni in pri katerih obstaja tveganje za hudo obliko čikungunje. Kampanja je bila pozneje razširjena, tako da je vključevala posameznike, starejše od 18 let. Do 25. aprila 2025 so na francoskih čezmorskih ozemljih otoka La Réunion poročali o več kot 44 000 potrjenih primerih bolezni čikungunja, vključno z vsaj devetimi smrtnimi primeri².

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 28. aprila 2025 v okviru novo nastalega varnostnega vprašanja agenciji EMA poročal o dveh resnih primerih neželenih učinkov po cepljenju s cepivom Ixchiq. Dne 29. aprila 2025 je bil sprožen postopek obveščanja o neželenih dogodkih, ki so zahtevali hospitalizacijo pri starejših bolnikih.

Do 30. aprila 2025 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom poročal o 15 primerih resnih neželenih učinkov po cepljenju s cepivom Ixchiq v EU in zunaj nje. Od devetih resnih primerov, o katerih so poročali v EU, so se štirje pojavili pri ljudeh, starejših od 80 let, z več osnovnimi pridruženimi boleznimi, ki so potrebovali hospitalizacijo. Dva (2) od teh primerov sta vključevala resne nevrološke zaplete pri 84-letnih posameznikih, ki so v enem primeru povzročili smrt, drugi bolnik pa je okreval v bolnišnici. Pri obeh posameznikih so sev virusa čikungunje, prisoten v cepivu, v telesnih tekočinah odkrili z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR). Posledično je francoski organ za javno zdravje (*Haute Autorité de Santé*) priporočil začasno prekinitve cepljenja s cepivom Ixchiq za posameznike, starejše od 65 let, dokler se ne zaključijo potrebne preiskave³. V Združenih državah Amerike (ZDA) so poročali o šestih primerih, ki so vključevali nevrološke ali kardiološke resne neželene učinke po cepljenju pri potnikih, starejših od 67 let (vir: sistem poročanja o neželenih učinkih cepiv [VAERS])⁴. Pet (5) od teh posameznikov je bilo hospitaliziranih, vsi pa so okrevali. Vseh šest bolnikov je imelo obstoječe pridružene bolezni. Čeprav imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni mogel določiti vzročne povezave, je vsaj en strokovnjak za oceno varnosti klinične imunizacije (CISA) ocenil, da med cepljenjem in resnimi neželenimi učinki obstaja verjetna povezava. Zato je svetovalni odbor za imunizacijo (ACIP) centrov za obvladovanje in preprečevanje bolezni (CDC) Združenih držav Amerike na sestanku 16. aprila priporočil previdnost pri cepljenju oseb, starejših od 65 let, odvisno od tveganja izpostavljenosti⁵. Pozneje maja sta uprava ZDA za hrano in zdravila (FDA) in center CDC skupaj izdala

sporočilo o varnosti, v katerem sta priporočila začasno ustavitev uporabe cepiva pri posameznikih, starejših od 60 let⁶.

Evropska komisija je 5. maja 2025 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi cepiva Ixchiq ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali odvzamejo. Poleg tega je agencijo/odbor PRAC prosila, naj čim prej poda mnenje o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe tega zdravila.

Odbor PRAC je 7. maja 2025 kot začasni ukrep priporočil, naj bo cepivo Ixchiq v času pregleda kontraindicirano pri posameznikih, starejših od 65 let, opraviti pa je treba tudi temeljito oceno vseh razpoložljivih podatkov⁷.

Odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in analizo zbirke podatkov EudraVigilance vseh poročil o primerih v povezavi s cepivom Ixchiq. V nadaljevanju je naveden povzetek najpomembnejših informacij.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja odbora PRAC

Odbor PRAC je pregledal nove varnostne podatke o cepivu Ixchiq, ki so vključevali podatke o varnosti iz obdobja trženja. Ugotovljeni niso bili nobeni novi predklinični ali klinični podatki o varnosti. Poleg tega v okviru pregleda ni bilo na voljo nobenih podatkov o klinični učinkovitosti.

Novi podatki o varnosti iz obdobja trženja kažejo na povečano tveganje za resne neželene učinke pri starejših posameznikih (22 od 28 resnih primerov [79 %], o katerih so poročali pri posameznikih, starih ≥ 65 let) in posameznikih z vsaj eno pridruženo kronično in/ali neobvladano boleznijo. V šestindvajsetih (26) od 28 (93 %) primerov so imeli bolniki pridružene bolezni. V dveh (2) primerih o zdravstveni anamnezi niso poročali. Med 26 primeri s pridruženimi boleznimi je imelo 23 bolnikov več pridruženih bolezni, večinoma kroničnih, kot so hipertenzija, sladkorna bolezen ter bolezen srca in ožilja. Odbor PRAC je menil, da je večje tveganje za resne neželene učinke pri starejših odraslih verjetno posledica slabšega imunološkega nadzora replikacije virusa v cepivu zaradi imunosenescence (zmanjšanega delovanja imunskega sistema pri višji starosti) in/ali drugih obstoječih imunsko ogrožajočih stanj. Podobno so opazili tudi pri drugih živih oslavljenih cepivih. Vendar z vidika obstoječih pridruženih bolezni, ki povečujejo dovzetnost, ali sočasno jemanih zdravil, o katerih so poročali, odbor PRAC ni mogel prepoznati očitnega vzorca, ki bi pri posameznikih pomenil večje tveganje za pojav neželenih učinkov po cepljenju. Poleg starosti in zdravstvene anamneze so o večjem deležu resnih primerov poročali pri moških (22/28 [79 %]). Ni znano, ali je to povezano z razlikami med spoloma pri izpostavljenosti cepivu, prevalenco dejavnikov tveganja ali zmožnostjo imunskega sistema za obvladovanje virusa cepiva. Ker so lahko pri ženskah prisotni enaki dejavniki tveganja, odbor PRAC ni mogel ugotoviti nobene razlike med tveganji.

Pregledani primeri so pokazali vzorec neželenih učinkov, podobnih simptomom čikungunje, in hude reaktogenosti s splošnim poslabšanjem zdravstvenega stanja, padci, poslabšanjem kroničnih zdravstvenih stanj, srčnimi dogodki in nevrološkimi dogodki, ki so v 18 primerih zahtevali hospitalizacijo, v treh primerih pa so se končali s smrtjo. V večini resnih primerov so dogodki veljali za povezane s cepivom Ixchiq ali pa morebitne povezave ni bilo mogoče izključiti. Opozoriti je treba, da so vzročno povezavo ocenili kot verjetno pri smrtnem primeru 84-letnega moškega z virusnim encefalitisom in akutno ledvično odpovedjo po prejemu cepiva Ixchiq. Ta primer je bil dobro dokumentiran, saj sta test PCR in sekvenciranje potrdila prisotnost seva virusa cepiva v krvi in likvorju. Odbor PRAC je na podlagi tega primera in ob upoštevanju širšega konteksta oslavljenih živih cepiv, ki so bila povezana z redkimi, vendar biološko verjetnimi nevrotropnimi neželenimi dogodki, kot sta

encefalitis ali meningitis, sklenil, da je potrebna vključitev encefalitisa v poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila za cepivo Ixchiq. Ta smrtni primer encefalitisa in dodaten primer aseptičnega meningitisa sta sprožila vprašanje o nezadostni oslabiljenosti ali povrnitvi virulence virusa cepiva. Vendar je odbor PRAC ugotovil, da se tveganje za povrnitev virulence šteje za majhno zaradi narave metode atenuacije, ki je pokazala gensko stabilnost. Prav tako nič ni kazalo, da bi opažene primere lahko povezali s pomanjkljivostmi ali odstopanji, povezanimi s kakovostjo.

Na splošno obstaja nekaj negotovosti glede podatkov v zvezi z zgoraj opisano oceno varnosti v obdobju trženja. Najresnejši neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih z več pridruženimi boleznimi, kar otežuje razlikovanje med neželenimi učinki, povezanimi s cepivom, in neželenimi učinki, ki izhajajo iz drugih dejavnikov. Poleg tega je bilo na otoku La Réunion pri posameznikih, ki so poročali o dogodkih, podobnih simptomom čikungunje, na splošno težko razlikovati med virusom cepiva in virusom divjega tipa, saj niso vsi primeri vključevali informacij o testiranju, specifičnem za sev virusa CHIKV. Obstaja tudi določena negotovost pri ocenah izpostavljenosti cepivu, zaradi pomanjkanja podrobne stratifikacije teh števil pa so bili natančni izračuni stopnje resnih neželenih učinkov oteženi. Nenazadnje pa k negotovosti dodatno prispeva tudi pasivna farmakovigilanca, kot je denimo nezadostno poročanje.

Poleg omejitev, povezanih s podatki o varnosti v obdobju trženja, je bila ocena razmerja med koristmi in tveganji otežena zaradi pomanjkanja podatkov o klinični učinkovitosti cepiva Ixchiq, ki jih je treba še potrditi z načrtovanimi študijami po pridobitvi dovoljenja za promet. V prihodnjem rednem posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) se po enem letu od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahteva, da z uporabo validirane metodologije predstavi analizo tveganja in koristi za različne scenarije ob upoštevanju starosti in epidemioloških razmer.

Odbor PRAC je na začetku tega pregleda menil, da je glede na resnost opaženih dogodkov in omejene varnostne podatke pri populaciji, stari 65 let in več, primerno začasno omejiti izpostavljenost cepljenju s cepivom Ixchiq v tej starostni skupini. Vendar je po temeljitem pregledu razpoložljivih podatkov presodil, da te populacije ni treba izključiti iz cepljenja. Starejši posamezniki so izpostavljeni povečanemu tveganju za resno ali zapleteno čikungunjo zaradi okužbe z virusom CHIKV divjega tipa, zato je večja verjetnost, da jim bo cepljenje koristilo. Poleg tega podatki kažejo, da se tveganje za resne neželene učinke razlikuje glede na starost in posameznikovo zdravstveno anamnezo in ni enakomerno porazdeljeno po starejši populaciji. Zato bi morali zdravstveni delavci uporabo cepiva Ixchiq skrbno oceniti na individualni podlagi, ne glede na starost. Ker koristi cepiva odtehtajo tveganja, je odbor PRAC zaključil, da je treba začasno kontraindikacijo za posameznike, stare 65 let in več, odpraviti (poglavji 4.1 in 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Pomembno je poudariti, da ni mogoče izključiti, da se resni neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri mlajših odraslih z osnovnimi pridruženimi boleznimi. Taki primeri so bili na voljo v podatkih iz obdobja trženja. Šteje pa se, da je teh podatkov malo. Zato je treba varnost pri posameznikih, starih od 12 do 64 let, s kliničnimi stanji, povezanimi z oslabiljenim ali napačno uravnavanim imunskim odzivom, spremljati v trenutno načrtovanih dodatnih farmakovigilančnih dejavnostih (študija varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet VLA1553-401 in prospektivna študija varnostne kohorte VLA1553-406). Isti študiji je treba uporabiti za nadaljnjo opredelitev varnosti cepiva Ixchiq pri posameznikih, starih 65 let in več, s kroničnimi stanji. V ta namen mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti poročila o oceni izvedljivosti.

Glede na opažene hude učinke in omejene informacije o tveganju pri mlajših odraslih z osnovnimi kroničnimi in/ali nenadzorovanimi zdravstvenimi stanji je odbor PRAC zaključil, da je treba cepivo Ixchiq dajati le, kadar obstaja pomembno tveganje za okužbo s čikungunjo in po skrbni preučitvi morebitnih tveganj in koristi, kar velja za vse posameznike. Informacije o zdravilu je treba ustrezno posodobiti (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Poleg tega morajo informacije o zdravilu vključevati informacije o resnih učinkih, o katerih so poročali pri starejših in posameznikih z

več kroničnimi ali nenadzorovanimi boleznimi (poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila). V informacije o zdravilu je treba dodati naslednje neželene učinke z ustreznimi pogostnostmi: encefalopatija, encefalitis, aseptični meningitis, stanje zmedenosti, sinkopa, trombocitopenija, slabo počutje in zmanjšan apetit (poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Ker je odbor PRAC upošteval tudi primere uporabe cepiva Ixchiq pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali oslabljenim imunskim sistemom, je bilo priporočeno tudi, da se pojasni besedilo kontraindikacije pri teh posameznikih (poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Na splošno se šteje, da te spremembe informacij o zdravilu zadostujejo za to, da bodo zdravstveni delavci ustrezno obveščeni, da morajo pred cepljenjem opraviti skrbno oceno pričakovanih koristi in morebitnih tveganj, ob upoštevanju značilnosti posameznika, vključno z zdravstveno anamnezo, pridruženimi boleznimi, sočasnimi zdravili, tveganjem za okužbo z virusom CHIKV in tveganjem za zaplete zaradi čikungunje. Kot je trenutno navedeno v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila, mora biti uporaba tega cepiva skladna z uradnimi priporočili. Razposlati je treba neposredno obvestilo za zdravstvene delavce.

Poleg sprememb informacij o zdravilu niso potrebni nobeni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v okviru rutinskih farmakovigilančnih dejavnosti v prihodnja poročila PSUR vključiti podrobne ocene dogodkov, kot je trombotična mikroangiopatija, nevrotropnih neželenih dogodkov, okvare ledvic in trombocitopenije, v kateri so obravnavani vzročna povezava, časovna povezava in morebitni osnovni dejavniki tveganja. Poleg tega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljati o dajanju cepiva pri imunsko oslabljenih posameznikih.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za cepivo Ixchiq;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke. To je vključevalo podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in neželene učinke v sistemu EudraVigilance, o katerih so poročali po uporabi cepiva Ixchiq;
- odbor PRAC je prepoznal več zaskrbljujočih primerov, vključno s tremi smrtnimi primeri. Ugotovil je, da se je večina resnih primerov nanašala na posameznike, stare 65 let ali več, in posameznike z več osnovnimi kroničnimi in/ali nenadzorovanimi zdravstvenimi stanji;
- odbor PRAC je menil, da je večje tveganje za resne neželene učinke pri starejših odraslih lahko povezano s slabšim nadzorom replikacije virusa cepiva zaradi imunosenescence (zmanjšanega delovanja imunskega sistema pri višji starosti) in obstoječih imunsko ogrožajočih stanj;
- odbor PRAC je menil, da pri starejših posameznikih obstaja večja verjetnost, da jim bo cepljenje koristilo, saj je ta populacija izpostavljena povečanemu tveganju za hospitalizacijo in smrt zaradi hude okužbe s čikungunjo. Ker koristi cepiva Ixchiq odtehtajo tveganja, je odbor PRAC zaključil, da se cepivo lahko daje posameznikom, starim 65 let ali več. Zato je treba začasno kontraindikacijo za posameznike, stare 65 let in več, odpraviti;
- odbor PRAC je menil, da so informacije o tveganju za resne neželene učinke pri mlajših odraslih (mlajših od 65 let) z osnovnimi zdravstvenimi stanji trenutno omejene;
- glede na opažene resne učinke in omejene informacije o tveganju pri mlajših odraslih z več osnovnimi kroničnimi in/ali nenadzorovanimi zdravstvenimi stanji je odbor PRAC zaključil, da je treba cepivo Ixchiq dajati le, kadar obstaja pomembno tveganje za okužbo s čikungunjo in po skrbni preučitvi morebitnih tveganj in koristi, kar velja za vse posameznike;

- odbor PRAC je upošteval tudi primere uporabe cepiva Ixchiq pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali oslabljenim imunskim sistemom ter priporočil, da se pojasni besedilo kontraindikacije pri teh posameznikih;
- poleg tega je odbor PRAC menil, da morajo informacije o cepivu Ixchiq odražati trenutno znanje o pojavu teh resnih neželenih učinkov, vključno s pojavom encefalitisa.

Odbor glede na zgoraj navedeno meni, da je razmerje med tveganji in koristmi cepiva Ixchiq še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet s cepivom Ixchiq.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo odbora PRAC.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi cepiva Ixchiq še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet s cepivom Ixchiq.