

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

IxchIQ er en levende, svækket chikungunya-vaccine. Den indeholder den levende, svækkede CHIKV Δ5nsP3-stamme af ECSA/IOL-genotypen. Den nøjagtige mekanisme til beskyttelse mod infektion og/eller sygdom med chikungunya-virus (CHIKV) er ikke blevet fastlagt. IxchIQ danner neutraliserende antistoffer mod CHIKV, som spiller en vigtig rolle i at beskytte mod CHIKV-infektion og/eller -sygdom.

IxchIQ fik den 28. juni 2024 en EU-markedsføringstilladelse for aktiv immunisering med henblik på forebyggelse af sygdomme forårsaget af CHIKV hos personer på 18 år og derover, og denne blev udvidet til at omfatte unge på 12 år og derover den 28. marts 2025. Vaccinens evne til at forebygge sygdom forårsaget af CHIKV blev udledt af immunogenicitetsresultater fra tre kliniske studier (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) ved hjælp af et serologisk surrogatendepunkt og påvisning af, at en enkelt dosis inducerer robuste CHIKV-specifikke neutraliserende antistofreaktioner. Navnlig er den kliniske virkning og effektiviteten af vaccinationen med IxchIQ endnu ikke kvantificeret.

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen var der pr. 13. maj 2025 blevet administreret ca. 37 917 doser på La Réunion, det franske fastland (herunder oversøiske departementer), andre EU-lande, USA og Canada. Blandt disse vurderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at 43 % (16 236 doser) blev administreret til personer i alderen 65 år og derover.

Siden januar 2025 har de franske oversøiske departementer i EU været ramt af et stort chikungunya-udbrud, og der blev derfor indledt en vaccinationskampagne rettet mod personer over 65 år, der har komorbiditeter, og som er i risiko for alvorlig sygdom. Kampagnen blev senere udvidet til at omfatte alle personer på 18 år og derover. Pr. 25. april 2025 var der indberettet over 44 000 bekræftede tilfælde af chikungunya-sygdom fra det franske oversøiske territorie La Réunion, herunder mindst 9 tilfælde med dødelig udgang².

Den 28. april 2025 indberettede indehaveren af markedsføringstilladelsen to alvorlige tilfælde efter vaccination med IxchIQ som et pludseligt opstået sikkerhedsproblem til EMA. Den 29. april 2025 blev der iværksat en signalprocedure vedrørende bivirkninger, der krævede indlæggelse, hos ældre patienter.

Pr. 30. april 2025 havde indehaveren af markedsføringstilladelsen indberettet 15 tilfælde af alvorlige bivirkninger efter vaccination med IxchIQ både i og uden for EU. Af de 9 alvorlige tilfælde, der blev indberettet i EU, forekom 4 tilfælde hos personer over 80 år, der havde flere underliggende komorbiditeter, og som blev indlagt. To (2) af disse tilfælde involverede alvorlige neurologiske komplikationer hos 84-årige personer, som i det ene tilfælde førte til dødsfald, mens den anden patient var ved at komme sig på hospitalet. Hos begge personer blev vaccinstammen af chikungunya-viruset påvist i legemsvæsker ved PCR-metoden (polymerasekædereaktion). Den franske sundhedsmyndighed (*Haute Autorité de Santé*) anbefalede derfor en midlertidig suspension af vaccinationen med IxchIQ for personer på 65 år og derover, indtil de nødvendige undersøgelser var gennemført³. I USA omfattede de 6 indberettede tilfælde neurologiske eller hjertelaterede alvorlige bivirkninger efter vaccination af rejsende på 67 år og derover (kilde: Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)⁴. Fem (5) af disse personer blev indlagt, og alle blev raske igen. Alle 6 patienter havde eksisterende komorbiditeter. Selvom årsagssammenhængen ikke kunne fastslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev sammenhængen mellem vaccination og de alvorlige bivirkninger vurderet som plausibel af mindst én ekspert ved vurderingen af den kliniske sikkerhed ved immunisering (CISA). Derfor anbefalede det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP) under det amerikanske center for forebyggelse af og kontrol med sygdomme (CDC) på deres møde den 16. april at udvise forsigtighed i forbindelse med vaccination af personer over 65 år afhængigt af risikoen for eksponering⁵. Senere i maj udsendte den amerikanske fødevarer- og lægemiddelmyndighed (FDA) og CDC i fællesskab en sikkerhedsmeddelelse, hvori man anbefalede en pause i brugen af vaccinen hos personer i alderen 60 år og derover⁶.

Den 5. maj 2025 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 på grundlag af lægemiddelovervågningsdata, og anmodede Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for Ixchiq og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Desuden anmodede Kommissionen agenturet/PRAC om snarest muligt at afgive en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at indføre midlertidige foranstaltninger for at sikre en effektiv og sikker anvendelse af lægemidlet.

Den 7. maj 2025 anbefalede PRAC som midlertidig foranstaltning, at Ixchiq bør være kontraindiceret hos personer i alderen 65 år og derover, mens gennemgangen fandt sted, og at der foretages en grundig vurdering af alle tilgængelige data⁷.

PRAC gennemgik alle tilgængelige data, herunder data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen samt EudraVigilance-analysen af alle rapporter om tilfælde i forbindelse med Ixchiq. Et resumé af de mest relevante oplysninger findes nedenfor.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC gennemgik de nye sikkerhedsdata for Ixchiq, som omfattede sikkerhedsdata efter markedsføring. Der blev ikke identificeret nye ikke-kliniske eller kliniske sikkerhedsdata. Derudover er der ikke fremkommet data om klinisk virkning eller effektivitet i forbindelse med gennemgangen.

De nye sikkerhedsdata efter markedsføringen viser en øget risiko for alvorlige bivirkninger hos ældre (22 ud af 28 alvorlige tilfælde [79 %] indberettet hos personer $\geq$ 65 år) og hos personer med mindst én underliggende kronisk og/eller ikke-velreguleret lidelse. I 26 ud af 28 tilfælde (93 %) havde patienterne komorbiditeter. I to (2) tilfælde var der ikke indberettet nogen sygehistorie. Af de 26 tilfælde med komorbiditeter havde 23 patienter flere komorbiditeter, hovedsagelig kroniske lidelser såsom hypertension, diabetes mellitus og hjerte-kar-sygdomme. PRAC var af den opfattelse, at den højere risiko for alvorlige bivirkninger hos ældre voksne sandsynligvis skyldes ringere immunologisk kontrol af replikation af vaccinevirus som følge af immunosenescence (nedsat funktion af immunforsvaret i en fremskreden alder) og/eller andre allerede eksisterende immunkompromitterende lidelser. Der er gjort lignende observationer med andre levende, svækkede vacciner. Med hensyn til de indberettede prædisponerende komorbiditeter eller samtidigt anvendte lægemidler kunne PRAC imidlertid ikke identificere et åbenlyst mønster, der ville udsætte personer for større risiko for bivirkninger efter vaccination. Ud over alder og sygehistorie er der rapporteret en højere andel alvorlige tilfælde hos mænd (22/28 [79 %]). Det vides ikke, om dette hænger sammen med kønsforskelle i vaccineeksponering, prævalens af risikofaktorer eller immunforsvarets evne til at kontrollere vaccineviruset. Da de samme risikofaktorer kan være til stede hos kvinder, kunne PRAC derfor ikke foretage nogen risikosondring.

De gennemgåede tilfælde viste et mønster af chikungunya-lignende bivirkninger og svær reaktogenicitet med forringet generel sundhedstilstand, fald, forværring af kroniske sygdomme, hjertehændelser og neurologiske hændelser, som i 18 tilfælde omfattede hospitalsindlæggelse og i 3 tilfælde dødsfald. I størstedelen af de alvorlige tilfælde blev hændelserne enten anset for at være relateret til Ixchiq, eller et muligt forhold kunne ikke udelukkes. Det skal bemærkes, at årsagssammenhængen blev vurderet som sandsynlig i et tilfælde, hvor en 84-årig mand med viral encephalitis og akut nyresvigt efter vaccination med Ixchiq døde. Dette tilfælde blev anset for veldokumenteret, da PCR og sekventering bekræftede tilstedeværelsen af vaccinstammen i både blod og cerebrospinalvæske. På grundlag af dette tilfælde og i betragtning af den bredere sammenhæng med levende, svækkede vacciner, som har været forbundet med sjældne, men biologisk plausible, neurotrope bivirkninger såsom encephalitis eller meningitis, konkluderede PRAC, at det er nødvendigt at medtage encephalitis i punkt 4.4 og 4.8 i produktresuméet for Ixchiq. Dette tilfælde af dødelig

encephalitis og et yderligere tilfælde af aseptisk meningitis rejste spørgsmålet om utilstrækkelig svækkelse eller reversion til vaccinevirusets virulens. PRAC bemærkede imidlertid, at risikoen for reversion til virulens anses for lav på grund af svækkelsesmetodens karakter, som har påvist genetisk stabilitet. Der var heller ingen tegn på, at de observerede tilfælde kunne være forbundet med kvalitetsrelaterede mangler eller afvigelser.

Samlet set er der en vis datausikkerhed i forbindelse med den ovenfor beskrevne sikkerhedsvurdering efter markedsføring. De mest alvorlige bivirkninger forekom hos patienter med flere komorbiditeter, hvilket komplicerer sondringen mellem vaccinerelaterede bivirkninger og bivirkninger, der skyldes andre faktorer. Desuden var det i La Réunion generelt vanskeligt at skelne mellem vaccineviruset og vildtypeviruset hos personer, der rapporterede om chikungunya-lignende hændelser, da ikke alle tilfælde omfattede oplysninger om CHIKV-stammespecifik testning. Der er også en vis usikkerhed forbundet med estimerne for vaccineeksponering, og manglen på detaljeret stratificering af disse tal gjorde det vanskeligt at foretage præcise beregninger af hyppigheden af alvorlige bivirkninger. Endelig bidrager begrænsningerne ved passiv lægemiddelovervågning, f.eks. underrapportering, yderligere til usikkerheden.

Ud over begrænsningerne i forbindelse med sikkerhedsdataene efter markedsføringen blev vurderingen af benefit/risk-forholdet kompliceret af manglen på data om klinisk virkning eller effektivitet for Ixchiq, som mangler at blive bekræftet i de planlagte studier efter markedsføring. I en kommende periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) anmodes indehaveren af markedsføringstilladelsen om inden for et år at fremlægge en analyse af benefit/risk-forholdet ved hjælp af en valideret metode for forskellige scenarier under hensyntagen til alder og epidemiologiske miljøer.

Ved starten af denne gennemgang fandt PRAC, at det i betragtning af alvorligheden af de observerede hændelser og de begrænsede sikkerhedsdata for populationen på 65 år og derover var hensigtsmæssigt midlertidigt at begrænse eksponeringen for vaccination med Ixchiq i denne aldersgruppe. Efter en grundig gennemgang af de foreliggende data fandt PRAC imidlertid, at denne population ikke bør udelukkes fra vaccination. Ældre har øget risiko for alvorlig eller kompliceret chikungunya-sygdom forårsaget af vildtype-CHIKV-infektion og vil derfor med større sandsynlighed have gavn af vaccination. Desuden tyder dataene på, at risikoen for alvorlige bivirkninger varierer med alderen og den enkelte patients sygehistorie i stedet for at være jævnt fordelt over den ældre population. Sundhedspersoner bør derfor nøje vurdere anvendelsen af Ixchiq for hver enkelt patient, uanset alder. Da fordelene ved vaccinen opvejer risiciene, konkluderede PRAC, at den midlertidige kontraindikation for personer på 65 år og derover bør fjernes (pkt. 4.1 og 4.3 i produktresuméet).

Det er vigtigt at bemærke, at det ikke kan udelukkes, at der kan forekomme alvorlige bivirkninger hos yngre voksne med underliggende komorbiditeter. Sådanne tilfælde fremgik af dataene efter markedsføringen. Dataene anses dog for at være begrænsede. Sikkerheden hos personer i alderen 12-64 år med kliniske lidelser, der er forbundet med nedsat eller forstyrret immunrespons, bør således overvåges i de aktuelt planlagte yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter (sikkerhedsstudie efter markedsføring VLA1553-401 og prospektivt sikkerhedskohorte-studie VLA1553-406). De samme studier bør anvendes til yderligere at karakterisere sikkerheden ved Ixchiq hos personer i alderen 65 år og derover med kroniske sygdomme. Til dette formål skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende rapporter med vurdering af gennemførligheden.

På baggrund af de observerede svære bivirkninger og de begrænsede oplysninger om risikoen hos yngre voksne med underliggende kroniske og/eller ikke-velregulerede medicinske tilstande konkluderede PRAC, at Ixchiq, for alle personers vedkommende, kun bør gives, når der er en betydelig risiko for at erhverve chikungunya-infektion, og efter nøje overvejelse af de potentielle risici og fordele. Produktinformationen bør opdateres i overensstemmelse hermed (pkt. 4.4 i produktresuméet). Produktinformationen bør desuden omfatte oplysninger om de alvorlige reaktioner, der er indberettet

hos ældre og personer med flere kroniske eller ikke-velregulerede lidelser (pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet). Følgende bivirkninger og deres respektive hyppigheder bør føjes til produktinformationen: encephalopati, encephalitis, aseptisk meningitis, konfusionstilstand, synkope, trombocytopeni, utilpashed og nedsat appetit (pkt. 4.8 i produktresuméet). Da PRAC også bemærkede tilfælde af anvendelse af Ixchiq hos personer, der er immundefekte eller immunsupprimerede, blev det slutteligt anbefalet at præcisere kontraindikationens ordlyd for disse personer (pkt. 4.3 i produktresuméet). Samlet set anses disse ændringer i produktinformationen for at være tilstrækkelige til at informere sundhedspersonalet om at foretage en omhyggelig vurdering af de forventede fordele og potentielle risici før vaccination, idet der tages hensyn til personens karakteristika, herunder sygehistorie, komorbiditeter, samtidig medicin, risikoen for CHIKV-infektion og risikoen for komplikationer ved chikungunya-sygdom. Som det på nuværende tidspunkt fremgår af produktresuméets punkt 4.1, bør anvendelsen af denne vaccine ske i overensstemmelse med officielle anbefalinger. Der skal sendes et brev direkte til sundhedspersoner (DHPC).

Ud over ændringerne i produktinformationen anses yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke for at være nødvendige. Som led i de rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter bør indehaveren af markedsføringstilladelsen medtage detaljerede vurderinger af hændelser med trombotisk mikroangiopati, neurotropiske bivirkninger, nedsat nyrefunktion og trombocytopeni i de kommende PSUR'er og behandle årsagssammenhæng, tidsmæssig sammenhæng og potentielle underliggende risikofaktorer. Desuden bør indehaveren af markedsføringstilladelsen drøfte vaccination af immunkompromitterede personer.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen vedrørende Ixchiq i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- PRAC gennemgik alle tilgængelige data. Dette omfattede data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen samt bivirkninger i EudraVigilance indberettet efter anvendelse af Ixchiq.
- PRAC identificerede flere betænkelige tilfælde, herunder tre tilfælde med dødelig udgang. PRAC bemærkede, at størstedelen af de alvorlige tilfælde vedrørte personer i alderen 65 år og derover og personer med flere underliggende kroniske og/eller ikke-velregulerede lidelser.
- PRAC var af den opfattelse, at en højere risiko for alvorlige bivirkninger hos ældre voksne kan være relateret til ringere kontrol af replikation af vaccinevirus som følge af immunosenescence (nedsat funktion af immunforsvaret i en fremskreden alder) og allerede eksisterende immunkompromitterende tilstande.
- PRAC fandt, at ældre mennesker har større sandsynlighed for at få gavn af vaccination, da denne population har en øget risiko for hospitalsindlæggelse og dødsfald som følge af alvorlig chikungunya-infektion. Da fordelene ved vaccinen opvejer risiciene, konkluderede PRAC derfor, at Ixchiq kan gives til personer på 65 år og derover. Som følge heraf bør den midlertidige kontraindikation for personer på 65 år og derover ophæves.
- PRAC fandt, at oplysningerne om risikoen for alvorlige bivirkninger hos yngre voksne (under 65 år) med underliggende helbredsproblemer i øjeblikket er begrænsede.
- På baggrund af de observerede svære reaktioner og de begrænsede oplysninger om risikoen hos yngre voksne med flere underliggende kroniske og/eller ikke-velregulerede medicinske tilstande konkluderede PRAC, at Ixchiq for alle personers vedkommende kun bør gives, når der

er en betydelig risiko for at erhverve chikungunya-infektion, og efter nøje overvejelse af de potentielle risici og fordele.

- PRAC bemærkede også tilfælde af brug af Ixchiq hos personer med immundefekt eller nedsat immunforsvar, og anbefalede, at ordlyden af kontraindikationen for disse personer præciseres.
- Desuden var PRAC af den opfattelse, at produktinformationen for Ixchiq bør afspejle den aktuelle viden om forekomsten af disse alvorlige bivirkninger, herunder forekomsten af encephalitis.

På baggrund af ovenstående konkluderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Ixchiq fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Ixchiq.

CHMP's udtalelse

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig de overordnede konklusioner og begrundelsen.

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Ixchiq fortsat er positivt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for Ixchiq ændres.