

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Ixchiq ist ein abgeschwächter Chikungunya-Lebendimpfstoff. Es enthält den abgeschwächten lebenden CHIKV Δ nsP3-Stamm des ECSA/IOL-Genotyps. Welcher genaue Mechanismus dem Schutz vor einer Chikungunyavirus(CHIKV)-Infektion und/oder -Erkrankung zugrunde liegt, wurde nicht bestimmt. Ixchiq löst jedoch die Bildung neutralisierender Antikörper gegen CHIKV aus, die eine wichtige Rolle beim Schutz vor einer CHIKV-Infektion und/oder -Erkrankung spielen.

Ixchiq erhielt am 28. Juni 2024 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung einer durch CHIKV verursachten Erkrankung bei Personen ab einem Alter von 18 Jahren, die am 28. März 2025 auf Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren ausgeweitet wurde. Die Fähigkeit des Impfstoffs, eine durch CHIKV verursachte Erkrankung zu verhindern, wurde aus den Ergebnissen dreier klinischer Prüfungen (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) abgeleitet, bei denen ein serologischer Surrogatendpunkt verwendet und nachgewiesen wurde, dass eine Einzeldosis robuste Reaktionen zur Bildung von CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörpern hervorruft. Insbesondere müssen die klinische Wirksamkeit und Effektivität der Impfung mit Ixchiq weiterhin quantifiziert werden.

Nach Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden bis zum 13. Mai 2025 in La Réunion, auf dem französischen Festland (einschließlich der Überseedepartements), in anderen EU-Ländern, in den Vereinigten Staaten und in Kanada schätzungsweise 37 917 Dosen verabreicht. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schätzte, dass davon 43 % (16 236 Dosen) Personen ab einem Alter von 65 Jahren verabreicht wurden.

Seit Januar 2025 sind die französischen Überseedepartements der Europäischen Union (EU) von einem großen Chikungunya-Ausbruch betroffen, was zu einer Impfkampagne geführt hat, deren Zielgruppe Personen über einem Alter von 65 Jahren mit Begleiterkrankungen sind, bei denen das Risiko schwerer Erkrankungen besteht. Später wurde die Kampagne auf alle Personen ab einem Alter von 18 Jahren ausgeweitet. Mit Stand vom 25. April 2025 waren mehr als 44 000 bestätigte Fälle der Chikungunya-Krankheit aus den französischen Überseegebieten von La Réunion gemeldet worden, darunter mindestens 9 tödliche Fälle².

Am 28. April 2025 meldete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 2 schwerwiegende Fälle nach einer Impfung mit Ixchiq als Signal mit schwerem Gefährdungspotenzial (*emerging safety issue*, ESI) an die EMA. Am 29. April 2025 wurde ein Signalverfahren zu unerwünschten Ereignissen (UE) eingeleitet, die bei älteren Patienten einen Krankenhausaufenthalt erforderten.

Mit Stand vom 30. April 2025 wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) sowohl innerhalb als auch außerhalb der EU 15 Fälle schwerwiegender UE nach der Impfung mit Ixchiq gemeldet. Von den 9 schwerwiegenden Fällen, die aus der EU gemeldet wurden, traten 4 bei Personen im Alter von über 80 Jahren auf, die mehrere zugrunde liegende Begleiterkrankungen hatten und in ein Krankenhaus eingewiesen werden mussten. In zwei (2) dieser Fälle traten schwere neurologische Komplikationen bei 84-jährigen Personen auf, die in 1 Fall zum Tod führten, während der andere Patient sich in stationärer Behandlung und im Stadium der Genesung befand. Bei beiden Personen wurde der Impfstamm des Chikungunya-Virus mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Körperflüssigkeiten nachgewiesen. Daher empfahl die französische Gesundheitsbehörde (*Haute Autorité de Santé*) eine vorübergehende Aussetzung der Impfung mit Ixchiq für Personen ab einem Alter von 65 Jahren, bis die erforderlichen Untersuchungen abgeschlossen waren³. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) handelt es sich bei den 6 gemeldeten Fällen um neurologische oder kardiale schwerwiegende UE nach Impfungen bei Reisenden im Alter von 67 Jahren und älter (Quelle: Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS])⁴. Fünf (5) dieser Personen wurden ins Krankenhaus eingewiesen und alle sind genesen. Alle 6 Patienten hatten Begleiterkrankungen. Obwohl eine

Kausalität vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht festgestellt werden konnte, wurde der Zusammenhang der Impfung mit den SUE von mindestens einem CISA-Experten (Clinical Immunisation Safety Assessment) als plausibel bewertet. Aus diesem Grund empfahl der Beratende Ausschuss für Immunisierungsverfahren (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der Vereinigten Staaten (USA) auf seiner Sitzung am 16. April Vorsichtsmaßnahmen bei der Impfung von Personen ab einem Alter von 65 Jahren je nach Expositionsrisiko⁵. Im darauffolgenden Mai gaben die US Food and Drug Administration (FDA) und die CDC gemeinsam eine Sicherheitsmitteilung heraus, in der sie eine Pausierung der Verwendung des Impfstoffs für Personen ab einem Alter von 60 Jahren empfahlen⁶.

Am 5. Mai 2025 leitete die Europäische Kommission ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ixchiq zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten. Darüber hinaus ersuchte die Europäische Kommission die Agentur/den PRAC um eine möglichst baldige Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorübergehende Maßnahmen notwendig sind, um die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels zu gewährleisten.

Am 7. Mai 2025 empfahl der PRAC als vorübergehende Maßnahme, dass Ixchiq bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren kontraindiziert sein sollte, während die Überprüfung lief, und dass eine gründliche Bewertung aller verfügbaren Daten durchgeführt werden sollte⁷.

Der PRAC berücksichtigte alle verfügbaren Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie der EudraVigilance-Analyse aller Fallberichte im Zusammenhang mit Ixchiq. Nachstehend sind die wichtigsten Informationen zusammengefasst.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der PRAC überprüfte die neu auftretenden Sicherheitsdaten für Ixchiq, zu denen auch Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen gehörten. Es wurden keine neuen präklinischen oder klinischen Sicherheitsdaten identifiziert. Darüber hinaus sind im Rahmen der Überprüfung keine Daten zur klinischen Wirksamkeit verfügbar geworden.

Die neuen Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen weisen auf ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei älteren Personen (22 von 28 schwerwiegenden Fällen [79 %] wurden bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren gemeldet) und bei Personen mit mindestens einer zugrunde liegenden chronischen und/oder unkontrollierten Erkrankung hin. In sechsundzwanzig (26) von 28 Fällen (93 %) hatten die Patienten Begleiterkrankungen. In zwei (2) Fällen wurde keine Krankengeschichte gemeldet. Von den 26 Fällen mit Begleiterkrankungen wiesen 23 Patienten mehrere Begleiterkrankungen auf, bei denen es sich überwiegend um chronische Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen handelte. Der PRAC war der Auffassung, dass das höhere Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei älteren Erwachsenen wahrscheinlich auf eine schlechtere immunologische Kontrolle der Replikation des im Impfstoff enthaltenen Virus aufgrund von Immunoseneszenz (Nachlassen der Leistungsfähigkeit des Immunsystems in einem fortgeschrittenen Lebensalter) und/oder anderen vorbestehenden, das Immunsystem schwächenden Zuständen zurückzuführen ist. Ähnliche Beobachtungen wurden mit anderen abgeschwächten Lebendimpfstoffen gemacht. In Bezug auf die berichteten prädisponierenden Begleiterkrankungen oder Begleitmedikamente konnte der PRAC jedoch kein offensichtliches Muster erkennen, das Personen einem höheren Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Impfung aussetzen würde. Abgesehen von den Faktoren Alter und Krankengeschichte wurde bei Männern ein höherer Anteil schwerer Fälle berichtet (22/28 [79 %]). Ob dies mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der

Exposition gegenüber Impfstoffen, der Prävalenz von Risikofaktoren oder der Fähigkeit des Immunsystems, das im Impfstoff enthaltene Virus unter Kontrolle zu halten, zusammenhängt, ist nach wie vor nicht bekannt. Da bei Frauen die gleichen Risikofaktoren vorhanden sein können, konnte der PRAC daher keinen Unterschied beim Risiko feststellen.

Die überprüften Fälle zeigten ein Muster Chikungunya-ähnlicher Nebenwirkungen und schwerer Reaktogenität mit allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustands, Stürzen, Verschlimmerung chronischer Erkrankungen, kardialen Ereignissen und neurologischen Ereignissen, bei denen in 18 Fällen eine Einweisung in ein Krankenhaus erforderlich war und in 3 Fällen der Patient verstarb. In den meisten schwerwiegenden Fällen wurden die Ereignisse entweder als mit Ixchiq in Zusammenhang stehend betrachtet, oder ein möglicher Zusammenhang konnte nicht ausgeschlossen werden. Es gilt zu beachten, dass bei einem tödlichen Fall eines 84-jährigen Mannes mit viraler Enzephalitis und akutem Nierenversagen nach der Impfung mit Ixchiq ein kausaler Zusammenhang als wahrscheinlich bewertet wurde. Dieser Fall wurde als gut dokumentiert angesehen, da die PCR und die Sequenzierung das Vorhandensein des Impfstoffstamms sowohl im Blut als auch im Liquor bestätigten. Auf der Grundlage dieses Falls und unter Berücksichtigung des breiteren Kontexts von abgeschwächten Lebendimpfstoffen, die mit seltenen, aber biologisch plausiblen neurotrophen unerwünschten Ereignissen, wie z. B. Enzephalitis oder Meningitis, in Verbindung gebracht werden, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Enzephalitis in die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Ixchiq gerechtfertigt ist. Dieser Fall tödlicher Enzephalitis und ein weiterer Fall aseptischer Meningitis warfen die Frage einer unzureichenden Abschwächung oder einer Rückkehr zur Virulenz des im Impfstoff enthaltenen Virus auf. Der PRAC stellte jedoch fest, dass das Risiko einer Rückkehr zur Virulenz aufgrund der Art der Abschwächungsmethode, für die genetische Stabilität nachgewiesen wurde, als gering angesehen wird. Außerdem gab es keinen Hinweis darauf, dass die beobachteten Fälle mit qualitätsbezogenen Mängeln oder Abweichungen in Verbindung gebracht werden könnten.

Insgesamt bestehen einige Datenunsicherheiten im Zusammenhang mit der oben beschriebenen Sicherheitsbewertung nach dem Inverkehrbringen. Die schwerwiegendsten UE traten bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen auf, was die Unterscheidung zwischen impfstoffbedingten Nebenwirkungen und solchen, die auf andere Faktoren zurückzuführen sind, erschwert. Darüber hinaus war in La Réunion die Unterscheidung zwischen dem im Impfstoff enthaltenen Virus und dem Wildtyp-Virus bei Personen, die Chikungunya-ähnliche Ereignisse meldeten, insgesamt schwierig, da nicht in allen Fällen Informationen zu für den CHIKV-Stamm spezifischen Tests verfügbar waren. Es besteht auch eine gewisse Unsicherheit in Bezug auf die Schätzungen der Exposition gegenüber dem Impfstoff, und die Tatsache, dass keine detaillierte Stratifizierung dieser Zahlen vorliegt, was präzise Berechnungen der Inzidenz der schwerwiegenden UE behinderte. Und schließlich tragen die Einschränkungen einer passiven Pharmakovigilanz, wie z. B. Untererfassung, weiter zur Unsicherheit bei.

Zusätzlich zu den Einschränkungen im Zusammenhang mit den Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen wurde die Nutzen-Risiko-Bewertung durch das Fehlen von Daten zur klinischen Wirksamkeit oder Effektivität für Ixchiq erschwert; hierfür ist noch eine Bestätigung durch die geplanten Studien nach dem Inverkehrbringen erforderlich. In einem anstehenden regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, innerhalb eines Jahres eine Risiko-Nutzen-Analyse unter Verwendung einer validierten Methode für verschiedene Szenarien unter Berücksichtigung des Alters und der epidemiologischen Gegebenheiten vorzulegen.

Zu Beginn der vorliegenden Überprüfung vertrat der PRAC die Auffassung, dass es angesichts der Schwere der beobachteten Ereignisse und der begrenzten Sicherheitsdaten in der Population ab einem Alter von 65 Jahren angemessen ist, die Exposition gegenüber der Impfung mit Ixchiq in dieser

Altersgruppe vorübergehend zu begrenzen. Nach einer gründlichen Überprüfung der verfügbaren Daten war der PRAC jedoch der Auffassung, dass diese Population nicht von der Impfung ausgeschlossen werden sollte. Ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende oder komplizierte Chikungunya-Erkrankung aufgrund einer Infektion mit Wildtyp-CHIKV und profitieren daher mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer Impfung. Darüber hinaus deuten die Daten darauf hin, dass das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen je nach Alter und individueller Krankengeschichte variiert und nicht gleichmäßig auf die ältere Population verteilt ist. Daher sollte die Anwendung von Ixchiq von den Angehörigen der Gesundheitsberufe auf individueller Basis unabhängig vom Alter sorgfältig geprüft werden. Da der Nutzen des Impfstoffs gegenüber den Risiken überwiegt, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die vorübergehende Gegenanzeige für Personen ab einem Alter von 65 Jahren entfernt werden sollte (Abschnitte 4.1 und 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Es gilt unbedingt zu beachten, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei jüngeren Erwachsenen mit zugrunde liegenden Begleiterkrankungen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können. Den Daten nach dem Inverkehrbringen waren derartige Fälle zu entnehmen. Die Datenmenge wird jedoch als begrenzt angesehen. Daher sollte die Sicherheit bei Personen im Alter von 12 bis 64 Jahren mit klinischen Zuständen, die mit einer Beeinträchtigung oder Dysregulation der Immunantwort einhergehen, im Rahmen der aktuell geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung VLA1553-401 und prospektive Kohortenstudie zur Sicherheit VLA1553-406) überwacht werden. Dieselben Studien sollten herangezogen werden, um die Sicherheit von Ixchiq bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren mit chronischen Erkrankungen weiter zu beschreiben. Zu diesem Zweck ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet, Berichte über die Machbarkeitsprüfung vorzulegen.

Angesichts der beobachteten schweren Reaktionen und der begrenzten Informationen über das Risiko bei jüngeren Erwachsenen mit zugrunde liegenden chronischen und/oder unkontrollierten Erkrankungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Ixchiq bei allen Personen nur verabreicht werden sollte, wenn ein signifikantes Risiko für eine Chikungunya-Infektion besteht, sowie nach sorgfältiger Abwägung der potenziellen Risiken und des möglichen Nutzens. Die Produktinformationen sollten entsprechend aktualisiert werden (Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Darüber hinaus sollten die Produktinformationen Informationen zu den schwerwiegenden Reaktionen enthalten, die bei älteren Patienten und Personen mit mehreren chronischen oder unkontrollierten Erkrankungen berichtet wurden (Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Die folgenden Nebenwirkungen mit den jeweiligen Häufigkeiten sind in die Produktinformation aufzunehmen: Enzephalopathie, Enzephalitis, aseptische Meningitis, Verwirrheitszustand, Synkope, Thrombozytopenie, Unwohlsein und verminderter Appetit (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Da der PRAC außerdem Fälle der Anwendung von Ixchiq bei immundefizienten oder immunsupprimierten Personen feststellte, wurde empfohlen, den Wortlaut der Gegenanzeige bei diesen Personen klarzustellen (Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Insgesamt werden diese Änderungen der Produktinformationen als ausreichend erachtet, um die Angehörigen der Gesundheitsberufe zu informieren, dass vor der Impfung eine sorgfältige Bewertung des erwarteten Nutzens und der potenziellen Risiken durchzuführen ist, wobei die Merkmale der jeweiligen Person, einschließlich der Krankengeschichte, der Begleiterkrankungen, der Begleitmedikamente, des Risikos einer CHIKV-Infektion und des Risikos von Komplikationen durch die Chikungunya-Krankheit, zu berücksichtigen sind. Wie derzeit in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben, sollte die Anwendung dieses Impfstoffs den offiziellen Empfehlungen entsprechen. Außerdem ist ein Rote-Hand-Brief (DHPC) zu verbreiten.

Neben den Änderungen der Produktinformationen werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung als notwendig erachtet. Im Rahmen der routinemäßigen

Pharmakovigilanzaktivitäten sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den anstehenden PSURs detaillierte Beurteilungen der Ereignisse thrombotische Mikroangiopathie, neurotrope unerwünschte Ereignisse, Nierenfunktionsstörung und Thrombozytopenie aufnehmen und dabei der Kausalität, dem zeitlichen Zusammenhang und den potenziell zugrunde liegenden Risikofaktoren Rechnung tragen. Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Verabreichung von Impfstoffen an immungeschwächte Personen erörtern.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Ixchiq.
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten. Dazu gehörten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Daten sowie die nach der Anwendung von Ixchiq gemeldeten Nebenwirkungen in EudraVigilance.
- Der PRAC ermittelte mehrere besorgniserregende Fälle, darunter drei tödliche Fälle. Der PRAC stellte fest, dass die meisten schwerwiegenden Fälle Personen ab einem Alter von 65 Jahren sowie Personen mit mehreren zugrunde liegenden chronischen und/oder unkontrollierten Erkrankungen betrafen.
- Der PRAC war der Auffassung, dass ein höheres Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei älteren Erwachsenen möglicherweise mit einer schlechteren Kontrolle der Replikation des im Impfstoff enthaltenen Virus aufgrund von Immunoseneszenz (Nachlassen der Leistungsfähigkeit des Immunsystems in einem fortgeschrittenen Lebensalter) und vorbestehenden, das Immunsystem schwächenden Zuständen zusammenhängt.
- Der PRAC war der Auffassung, dass ältere Personen eher von einer Impfung profitieren, da bei dieser Population ein erhöhtes Risiko besteht, aufgrund einer schweren Chikungunya-Infektion in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden und zu sterben. Da der Nutzen des Impfstoffs gegenüber den Risiken überwiegt, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Ixchiq bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren angewendet werden kann. Folglich sollte die vorübergehende Gegenanzeige für Personen ab einem Alter von 65 Jahren aufgehoben werden.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die Informationen zum Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei jüngeren Erwachsenen (unter einem Alter von 65 Jahren) mit Grunderkrankungen derzeit begrenzt sind.
- Angesichts der beobachteten schweren Reaktionen und der begrenzten Informationen über das Risiko bei jüngeren Erwachsenen mit mehreren zugrunde liegenden chronischen und/oder unkontrollierten Erkrankungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Ixchiq bei allen Personen nur angewendet werden sollte, wenn ein signifikantes Risiko für eine Chikungunya-Infektion besteht, sowie nach sorgfältiger Abwägung der potenziellen Risiken und des möglichen Nutzens.
- Der PRAC stellte außerdem Fälle der Anwendung von Ixchiq bei immundefizienten oder immunsupprimierten Personen fest und empfahl, den Wortlaut der Gegenanzeige bei diesen Personen klarzustellen.
- Darüber hinaus war der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformationen von Ixchiq den aktuellen Kenntnisstand über das Auftreten dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen widerspiegeln sollten, einschließlich des Auftretens von Enzephalitis.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ixchiq vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ixchiq aus.

Stellungnahme des CHMP

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ixchiq vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformationen als weiterhin positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ixchiq.