

**Anexo IV**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Ixchiq es una vacuna viva atenuada contra el chikungunya. Contiene la cepa viva atenuada CHIKV Δ5nsP3 del genotipo ECSA/IOL. No se ha determinado el mecanismo exacto de protección contra la infección y/o la enfermedad causada por el virus de chikungunya (CHIKV). Sin embargo, Ixchiq induce la producción de anticuerpos neutralizantes contra el CHIKV que desempeñan un papel importante en la protección contra la infección o la enfermedad causada por el CHIKV.

Ixchiq recibió una autorización de comercialización de la UE el 28 de junio de 2024 para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad causada por el CHIKV en personas mayores de 18 años, que se amplió a los adolescentes mayores de 12 años el 28 de marzo de 2025. La capacidad de la vacuna para prevenir la enfermedad debida al CHIKV se dedujo de los resultados de inmunogenicidad de tres ensayos clínicos (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) en los que se utilizó un parámetro serológico subrogado y se demostró que una dosis única induce respuestas sólidas de anticuerpos neutralizantes específicos del CHIKV. En particular, queda por cuantificar la eficacia clínica y la efectividad de la vacunación con Ixchiq.

Según el TAC, a 13 de mayo de 2025 se habían administrado unas 37 917 dosis en toda La Reunión, Francia continental (incluidos los departamentos de ultramar), otros países de la UE, Estados Unidos y Canadá. De estas dosis, el TAC estimó que el 43 % (16 236 dosis) se administraron a personas mayores de 65 años.

Desde enero de 2025, un gran brote de chikungunya ha afectado a los departamentos franceses de ultramar de la Unión Europea (UE), lo que ha dado lugar a una campaña de vacunación dirigida a personas mayores de 65 años con enfermedades concomitantes con riesgo de enfermedad grave. La campaña se amplió posteriormente para incluir a todas las personas de 18 años o más. Hasta el 25 de abril de 2025, se habían notificado más de 44 000 casos confirmados de la enfermedad de chikungunya en los territorios franceses de ultramar de La Reunión, incluidos al menos 9 casos mortales<sup>2</sup>.

El 28 de abril de 2025, el TAC notificó a la EMA dos casos graves tras la vacunación con Ixchiq a través de un problema de seguridad emergente. El 29 de abril de 2025 se inició un procedimiento de señales de acontecimientos adversos (AA) que requieren hospitalización en pacientes de edad avanzada.

A 30 de abril de 2025, el titular de la autorización de comercialización (TAC) había notificado 15 casos de AA tras la vacunación con Ixchiq, tanto dentro como fuera de la UE. De los 9 casos graves notificados en la UE, 4 se produjeron en personas mayores de 80 años con varias enfermedades subyacentes y que requirieron hospitalización. Dos (2) de estos casos cursaron con complicaciones neurológicas graves en personas de 84 años, que en un caso provocaron la muerte, mientras que el otro paciente se estaba recuperando en el hospital. En ambas personas, la cepa de la vacuna del virus de chikungunya se detectó en fluidos corporales mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En consecuencia, la autoridad francesa de salud pública (*Haute Autorité de Santé*) recomendó la suspensión temporal de la vacunación con Ixchiq en personas mayores de 65 años hasta que se completaran las investigaciones necesarias<sup>3</sup>. En los Estados Unidos de América (EE. UU.), los 6 casos notificados consistieron en AA neurológicos o cardíacos graves tras la vacunación en viajeros mayores de 67 años (fuente: Sistema de notificación de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas [VAERS])<sup>4</sup>. Cinco (5) de estas personas fueron hospitalizadas y todas se recuperaron. Los 6 pacientes tenían enfermedades concomitantes existentes. Aunque el TAC no pudo determinar la causalidad, la asociación de la vacunación con los AAG fue considerada como verosímil por al menos un experto en la evaluación de la seguridad de la inmunización clínica (CISA). Por este motivo, en su reunión del 16 de abril, el Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomendó tomar

precauciones al vacunar a las personas mayores de 65 años en función del riesgo de exposición<sup>5</sup>. Más tarde, en mayo, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y los CDC emitieron conjuntamente un comunicado de seguridad en el que recomendaban detener el uso de la vacuna en personas mayores de 60 años<sup>6</sup>.

El 5 de mayo de 2025, la Comisión Europea (CE) puso en marcha un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluara la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Ixchiq y que emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización. Además, la CE solicitó a la Agencia/al PRAC que emitiese lo antes posible un dictamen acerca de la necesidad de adoptar medidas temporales para garantizar un uso seguro y eficaz de este producto.

El 7 de mayo de 2025, el PRAC recomendó como medida temporal la contraindicación de Ixchiq en personas mayores de 65 años mientras se llevaba a cabo la revisión, así como una evaluación exhaustiva de todos los datos disponibles<sup>7</sup>.

El PRAC tuvo en cuenta todos los datos disponibles, incluidos los datos facilitados por el TAC, así como el análisis de EudraVigilance de todos los casos notificados en relación con Ixchiq. A continuación se incluye un resumen de la información más relevante.

### **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

El PRAC revisó los datos de seguridad emergentes de Ixchiq, que incluían datos de seguridad poscomercialización. No se identificaron nuevos datos de seguridad preclínicos ni clínicos. Además, no han surgido datos de eficacia clínica o efectividad en el contexto de la revisión.

Los nuevos datos de seguridad poscomercialización indican un mayor riesgo de reacciones adversas graves en personas de edad avanzada (22 de los 28 casos graves [79 %] notificados en personas  $\geq$  65 años) y en personas con al menos una enfermedad subyacente crónica y/o no controlada. En veintiséis (26) de los 28 casos (93 %), los pacientes presentaban enfermedades concomitantes. En dos (2) casos no se habían notificado antecedentes médicos. De los 26 casos con enfermedades concomitantes, 23 pacientes presentaban varias enfermedades concomitantes, en su mayoría crónicas, como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. El PRAC consideró que el mayor riesgo de reacciones adversas graves en personas de edad avanzada se debe probablemente a un menor control inmunológico de la replicación del virus de la vacuna debido a la inmunosenescencia (disminución del funcionamiento del sistema inmunitario asociada a la edad) u otras enfermedades preexistentes que conllevan un compromiso del sistema inmunitario. Se han realizado observaciones similares con otras vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, en lo que se refiere a las enfermedades concomitantes o a las medicaciones concomitantes predisponentes notificadas, el PRAC no pudo identificar un patrón obvio que conllevara un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas después de la vacunación. Además de la edad y los antecedentes médicos, se ha notificado una mayor proporción de casos graves en varones (22/28 [79 %]). Se desconoce si esto está relacionado con las diferencias de género en la exposición a la vacuna, en la prevalencia de los factores de riesgo o en la capacidad del sistema inmunitario para controlar el virus de la vacuna. Por lo tanto, dado que los mismos factores de riesgo pueden estar presentes en las mujeres, el PRAC no pudo concluir ninguna distinción en cuanto al riesgo.

Los casos revisados mostraron un patrón de reacciones adversas similares al chikungunya y reactogenicidad grave con deterioro general de la salud, caídas, exacerbación de enfermedades crónicas, episodios cardíacos y episodios neurológicos, que en 18 casos requirieron hospitalización y, en 3 casos, provocaron la muerte. En la mayoría de los casos graves, los acontecimientos se

consideraron relacionados con Ixchiq o no pudo excluirse una posible relación. Cabe señalar que la causalidad se consideró probable en un caso mortal de un varón de 84 años que presentó encefalitis vírica e insuficiencia renal aguda después de recibir Ixchiq. Este caso se consideró bien documentado, ya que la PCR y la secuenciación validaron la presencia de la cepa de la vacuna tanto en la sangre como en el LCR. Basándose en este caso, y teniendo en cuenta el contexto más amplio de las vacunas vivas atenuadas, que se han asociado a acontecimientos adversos neurotrópicos raros pero biológicamente verosímiles, como encefalitis o meningitis, el PRAC concluyó que está justificada la inclusión de la encefalitis en las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de Ixchiq. Este caso de encefalitis mortal y un caso adicional de meningitis aséptica plantearon la cuestión de una posible atenuación o reversión insuficiente a la virulencia del virus de la vacuna. Sin embargo, el PRAC señaló que el riesgo de reversión a la virulencia se considera bajo debido a la naturaleza del método de atenuación, que ha demostrado estabilidad genética. Además, no había indicios de que los casos observados pudieran asociarse a deficiencias o desviaciones relacionadas con la calidad.

En general, existen algunas incertidumbres respecto a los datos de la evaluación de la seguridad poscomercialización descrita anteriormente. Los AA más graves se produjeron en pacientes con varias enfermedades concomitantes, lo que complicó la diferenciación entre las reacciones adversas relacionadas con la vacuna y las derivadas de otros factores. Además, en La Reunión, la distinción entre el virus de la vacuna y el virus natural en las personas que presentaron episodio similares al chikungunya fue, en general, difícil, ya que no todos los casos incluían información sobre análisis específicos de la cepa de CHIKV. También existe cierta incertidumbre en las estimaciones de la exposición a la vacuna, y la falta de estratificación detallada de estas cifras dificultó la realización de cálculos precisos de la tasa de AA graves. Por último, las limitaciones de la farmacovigilancia pasiva, como la infranotificación, contribuyen aún más a la incertidumbre.

Además de las limitaciones relacionadas con los datos de seguridad poscomercialización, la evaluación de la relación riesgo/beneficio se vio complicada por la ausencia de datos sobre la eficacia clínica o la efectividad de Ixchiq, que queda por confirmar a través de los estudios posautorización previstos. Se solicita al TAC que en un próximo informe periódico de seguridad (IPS), en el plazo de un año, presente un análisis de la relación riesgo/beneficio efectuado con una metodología validada para diferentes supuestos, teniendo en cuenta la edad y los contextos epidemiológicos.

Al inicio de la presente evaluación, el PRAC consideraba que, en vista de la gravedad de los acontecimientos observados y de los escasos datos de seguridad en la población mayor de 65 años, era apropiado limitar temporalmente la exposición a la vacunación con Ixchiq en este grupo de edad. Sin embargo, tras una revisión exhaustiva de los datos disponibles, el PRAC consideró que esta población no debía excluirse de la vacunación. Los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de padecer chikungunya grave o complicado debido a la infección por el CHIKV natural y, por lo tanto, es más probable que se beneficien de la vacunación. Además, los datos indican que el riesgo de reacciones adversas graves varía en función de la edad y de los antecedentes médicos individuales, en lugar de distribuirse uniformemente entre la población de edad avanzada. Por lo tanto, el uso de Ixchiq debe ser evaluado cuidadosamente por los profesionales sanitarios de forma individual, independientemente de la edad. Dado que los beneficios de la vacuna son mayores que sus riesgos, el PRAC llegó a la conclusión de que debía eliminarse la contraindicación temporal para las personas mayores de 65 años (secciones 4.1 y 4.3 del RCP).

Es importante señalar que no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en adultos más jóvenes con enfermedades concomitantes subyacentes. Había casos de este tipo en los datos poscomercialización. Sin embargo, se considera que los datos son limitados. Por lo tanto, la seguridad en personas de 12 a 64 años que presenten trastornos asociados a respuestas inmunitarias deficientes o desreguladas debe supervisarse a través de las actividades de

farmacovigilancia adicionales actualmente planificadas (estudio de seguridad posautorización VLA1553-401 y estudio prospectivo de cohortes de seguridad VLA1553-406). Los mismos estudios deben utilizarse para caracterizar en mayor medida la seguridad de Ixchiq en personas mayores de 65 años con enfermedades crónicas. Con este fin, el TAC debe presentar informes de evaluación de viabilidad.

A la luz de las reacciones graves observadas y de la información limitada sobre el riesgo en adultos más jóvenes con enfermedades crónicas o no controladas subyacentes, el PRAC concluyó que, en todas las personas, Ixchiq solo debe administrarse cuando exista un riesgo significativo de contraer una infección por el virus de chikungunya, y después de una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios. La información sobre el producto debe actualizarse en consecuencia (sección 4.4 del RCP). Además, la información sobre el producto debe incluir datos sobre las reacciones graves notificadas en personas de edad avanzada y en personas con varias enfermedades crónicas o no controladas (secciones 4.4 y 4.8 del RCP). Deben añadirse a la información sobre el producto las siguientes reacciones adversas, con las frecuencias respectivas: encefalopatía, encefalitis, meningitis aséptica, estado confusional, síncope, trombocitopenia, malestar general y disminución del apetito (sección 4.8 del RCP). Por último, dado que el PRAC también observó casos de uso de Ixchiq en personas inmunodeficientes o inmunodeprimidos, se recomendó aclarar el texto relativo a la contraindicación en estas personas (sección 4.3 del RCP). En general, estas modificaciones de la información sobre el producto se consideran suficientes para informar al profesional sanitario a fin de que realice una evaluación cuidadosa de los beneficios previstos y los posibles riesgos antes de la vacunación, teniendo en cuenta las características del individuo, incluidos los antecedentes médicos, las enfermedades concomitantes, la medicación concomitante, el riesgo de infección por CHIKV y el riesgo de complicaciones del chikungunya. Como se indica actualmente en la sección 4.1 del RCP, el uso de esta vacuna debe ajustarse a las recomendaciones oficiales. Se distribuirá una comunicación directa a los profesionales sanitarios.

Además de las modificaciones de la información sobre el producto, no se considera necesaria ninguna medida adicional de minimización del riesgo. Como parte de las actividades sistemáticas de farmacovigilancia, el TAC debe incluir evaluaciones detalladas de los episodios de microangiopatía trombótica, acontecimientos adversos neurotrópicos, disfunción renal y trombocitopenia en los próximos IPS, con un análisis de la causalidad, la relación temporal y los posibles factores de riesgo subyacentes. Además, el TAC deberá abordar el asunto de la administración de la vacuna en personas inmunocomprometidas.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando lo siguiente:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Ixchiq.
- El PRAC revisó todos los datos disponibles. Esto incluía los datos facilitados por el titular de la autorización de comercialización, así como las reacciones adversas registradas en EudraVigilance que se notificaron tras el uso de Ixchiq.
- El PRAC identificó varios casos preocupantes, incluidos tres casos mortales. El PRAC señaló que la mayoría de los casos graves se referían a personas de 65 años o más y a personas con varias enfermedades subyacentes crónicas o mal controladas.
- El PRAC consideró que el mayor riesgo de reacciones adversas graves en personas de edad avanzada podría estar relacionado con un menor control de la replicación del virus de la vacuna debido a la inmunosenescencia (disminución del funcionamiento del sistema inmunitario).

asociada a la edad) y a enfermedades preexistentes que conllevan un compromiso del sistema inmunitario.

- El PRAC consideró que las personas de edad avanzada tienen más probabilidades de beneficiarse de la vacunación, ya que esta población corre un mayor riesgo de hospitalización y muerte debido a una infección grave por el virus de chikungunya. Por tanto, dado que los beneficios de la vacuna son mayores que sus riesgos, el PRAC concluyó que Ixchiq podría administrarse en personas mayores de 65 años. En consecuencia, debe suprimirse la contraindicación temporal en personas mayores de 65 años.
- El PRAC consideró que la información sobre el riesgo de reacciones adversas graves en adultos jóvenes (menores de 65 años) con enfermedades subyacentes es actualmente limitada.
- A la luz de las reacciones graves observadas y de la información limitada sobre el riesgo en adultos más jóvenes con varias enfermedades crónicas o no controladas subyacentes, el PRAC concluyó que, en todos los individuos, Ixchiq solo debe administrarse cuando exista un riesgo significativo de contraer una infección por el virus de chikungunya, y después de una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.
- El PRAC también observó casos de uso de Ixchiq en individuos inmunodeficientes o inmunodeprimidos y recomendó aclarar el texto relativo a la contraindicación en estos individuos.
- Además, el PRAC consideró que la información sobre el producto de Ixchiq debería reflejar los conocimientos actuales sobre la incidencia de estas reacciones adversas graves, incluida la encefalitis.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Ixchiq sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Ixchiq.

### **Dictamen del CHMP**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Ixchiq sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Ixchiq.