Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Ixchiq est un vaccin vivant atténué contre le chikungunya. Il contient la souche vivante atténuée du CHIKV Δ5nsP3 du génotype ECSA/IOL. Le mécanisme exact de protection contre l'infection et/ou la maladie par le virus chikungunya (CHIKV) n'a pas été déterminé. Toutefois, Ixchiq produit des anticorps neutralisants à large spectre contre le CHIKV qui jouent un rôle majeur dans la protection contre l'infection et/ou la maladie du CHIKV.

Ixchiq a obtenu une autorisation de mise sur le marché de l'UE le 28 juin 2024 pour l'immunisation active aux fins de la prévention des maladies causées par le CHIKV chez les personnes âgées de 18 ans et plus, avec un élargissement aux adolescents âgés de 12 ans et plus au 28 mars 2025. La capacité du vaccin à prévenir la maladie due au CHIKV a été déduite des résultats de l'immunogénicité de trois essais cliniques (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) utilisant un critère de substitution sérologique et démontrant qu'une dose unique induit des réponses robustes en anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV. L'efficacité clinique et l'efficacité de la vaccination par Ixchiq restent notamment à quantifier.

Selon le titulaire de l'AMM, au 13 mai 2025, environ 37 917 doses ont été administrées à La Réunion, en France métropolitaine (y compris les départements d'outre-mer), dans d'autres pays de l'Union, aux États-Unis et au Canada. De ce nombre, le titulaire de l'AMM a estimé que 43 % d'entre elles (16 236 doses) étaient administrées à des personnes âgées de 65 ans et plus.

Depuis janvier 2025, une importante épidémie de chikungunya touche les départements français d'outre-mer de l'Union européenne (UE), ce qui a donné lieu à une campagne de vaccination ciblant les personnes de plus de 65 ans présentant des comorbidités à risque de maladie grave. La campagne a ensuite été élargie pour inclure tous les individus âgés de 18 ans et plus. Au 25 avril 2025, plus de 44 000 cas confirmés de maladie du chikungunya ont été signalés dans les territoires français d'outre-mer de La Réunion, dont au moins 9 cas mortels².

Le 28 avril 2025, le titulaire de l'AMM a signalé à l'EMA, en évoquant un problème de sécurité émergent, deux cas graves survenus après une vaccination par Ixchiq. Le 29 avril 2025, une procédure de signal sur les événements indésirables (EI) nécessitant une hospitalisation chez des patients âgés a été lancée.

Au 30 avril 2025, 15 cas d'EI graves à la suite de la vaccination par Ixchiq ont été signalés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'UE. Sur les neuf cas graves signalés dans l'UE, quatre sont survenus chez des personnes de plus de 80 ans présentant de multiples comorbidités sous-jacentes et ayant nécessité une hospitalisation. Deux (2) de ces cas impliquaient des complications neurologiques graves chez des personnes âgées de 84 ans, ce qui, dans un cas, a entraîné le décès, tandis que l'autre patient se rétablissait à l'hôpital. Chez les deux personnes, la souche vaccinale du virus chikungunya a été détectée dans les fluides corporels par la méthode de la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Par conséquent, l'autorité de santé publique française (la Haute Autorité de Santé) a recommandé une suspension temporaire de la vaccination par Ixchiq pour les personnes âgées de 65 ans et plus jusqu'à ce que les investigations nécessaires soient terminées³. Aux États-Unis d'Amérique, les six cas signalés comprenaient des EI neurologiques ou cardiaques graves à la suite de la vaccination chez des voyageurs âgés de 67 ans et plus (source: Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS])⁴. Cinq (5) de ces personnes ont été hospitalisées et toutes se sont rétablies. Les six patients présentaient tous des comorbidités existantes. Bien que la causalité n'ait pas pu être déterminée par le titulaire de l'AMM, le lien entre la vaccination et les EIG a été jugé plausible par au moins un expert du Clinical Immunization Safety Assessment (CISA). Pour cette raison, lors de sa réunion du 16 avril, le comité consultatif sur les pratiques de vaccination (ACIP) des Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) a recommandé des

précautions lors de la vaccination des personnes de plus de 65 ans en fonction du risque d'exposition⁵. Plus tard en mai, l'administration américaine chargée des aliments et des médicaments (FDA) et le CDC ont publié conjointement une communication sur la sécurité recommandant une pause dans l'utilisation du vaccin pour les personnes âgées de 60 ans et plus⁶.

Le 5 mai 2025, la Commission européenne (CE) a lancé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance et a demandé au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque d'Ixchiq et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées. De plus, la CE a demandé à l'Agence/au PRAC de donner, dans les plus brefs délais, son avis sur la nécessité de mesures temporaires pour garantir l'utilisation sûre et efficace de ce médicament.

Le 7 mai 2025, le PRAC a recommandé, à titre de mesure temporaire, qu'Ixchiq soit contre-indiqué chez les personnes âgées de 65 ans et plus tant que l'examen est en cours, et qu'une évaluation approfondie de toutes les données disponibles soit réalisée⁷.

Le PRAC a tenu compte de toutes les données disponibles, y compris les données fournies par le titulaire de l'AMM et l'analyse EudraVigilance de tous les rapports de cas associés à Ixchiq. Un résumé des informations les plus pertinentes est présenté ci-dessous.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le PRAC a examiné les données de sécurité émergentes pour Ixchiq, qui comprenaient des données de sécurité postcommercialisation. Aucune nouvelle donnée de sécurité non clinique ou clinique n'a été détectée. En outre, aucune donnée sur l'efficacité ou l'efficience clinique n'a été rendue disponible dans le contexte de l'examen.

Les nouvelles données de sécurité postcommercialisation indiquent un risque accru d'effets indésirables graves chez les personnes âgées (22 cas graves sur 28 [79 %] signalés chez des personnes âgées de plus de 65 ans) et chez les personnes présentant au moins une pathologie chronique et/ou non contrôlée sous-jacente. Dans vingt-six (26) cas sur 28 (93 %), les patients présentaient des comorbidités. Deux (2) cas n'avaient pas d'antécédents médicaux signalés. Sur les 26 cas de comorbidités, 23 patients présentaient de multiples comorbidités, principalement des maladies chroniques telles que l'hypertension, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires. Le PRAC a estimé que le risque plus élevé d'effets indésirables graves chez les personnes âgées est probablement dû à un contrôle immunitaire plus faible de la réplication virale du vaccin en raison de l'immunosénescence (fonction réduite du système immunitaire à un âge avancé) et/ou à d'autres facteurs d'immunodépression préexistants. Ce type d'observations a été formulé pour d'autres vaccins vivants atténués. Toutefois, s'agissant de la prédisposition aux comorbidités ou aux comédications signalées, le PRAC n'a pas pu repérer une tendance évidente qui exposerait les individus à un risque plus élevé d'effets indésirables à la suite de la vaccination. En plus de l'âge et des antécédents médicaux, une proportion plus élevée de cas graves a été signalée chez les hommes (22/28 [79 %]). La relation avec les différences d'exposition au vaccin selon le sexe, la prévalence des facteurs de risque ou la capacité du système immunitaire à contrôler le virus vaccinal est encore inconnue. Par conséquent, puisque les mêmes facteurs de risque peuvent être présents chez les femmes, aucune distinction de risque n'a pu être établie par le PRAC.

Les cas examinés ont montré un schéma d'effets indésirables semblables à ceux du chikungunya et une réactogénicité sévère accompagnée d'une dégradation de l'état de santé, de chutes, d'une exacerbation des pathologies chroniques, d'accidents cardiaques et neurologiques qui, dans 18 cas, ont nécessité une hospitalisation et, dans 3 cas, ont entraîné le décès du patient. Dans la majorité des cas

graves, les événements ont été considérés comme liés à Ixchiq ou un lien éventuel n'a pu être écarté. Il est à noter que la causalité a été jugée probable dans le cas mortel d'un homme de 84 ans atteint d'une encéphalite virale et d'une insuffisance rénale aiguë après avoir reçu l'Ixchiq. Ce cas a été considéré comme bien documenté puisque le PCR et le séquençage ont confirmé la présence de la souche vaccinale tant dans le sang que dans la LCR. Sur la base de ce cas, et compte tenu du contexte plus large des vaccins vivants atténués, lesquels ont été associés à des événements indésirables neurotropes rares mais biologiquement plausibles tels que l'encéphalite ou la méningite, le PRAC a conclu que l'inclusion de l'encéphalite dans les sections 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Ixchiq est justifiée. Ce cas d'encéphalite mortelle et un autre cas de méningite virale ont soulevé la question d'une atténuation insuffisante ou d'un retour à la virulence du virus vaccinal. Toutefois, le PRAC a noté que le risque de retour à la virulence est considéré comme faible en raison de la nature de la méthode d'atténuation qui a démontré la stabilité génétique. En outre, rien n'indiquait que les cas observés pouvaient être associés à des déficiences ou des écarts liés à la qualité.

Au total, l'évaluation de la sécurité après mise sur le marché décrite ci-dessus présente certaines incertitudes en matière de données. Les EI les plus graves sont survenus chez des patients présentant de multiples comorbidités, ce qui complique la différenciation entre les effets indésirables liés au vaccin et ceux découlant d'autres facteurs. De plus, à La Réunion, il était globalement difficile d'établir une distinction entre le virus vaccinal et le virus de type sauvage chez les personnes ayant signalé des manifestations semblables à celle du chikungunya, puisque les divers cas ne comprenaient pas tous des informations sur les tests spécifiques aux souches du CHIKV. Il existe également une certaine incertitude quant aux estimations de l'exposition au vaccin, et l'absence de stratification détaillée de ces chiffres a entravé la précision du calcul des taux d'EI graves. Enfin, les limites de la pharmacovigilance passive, telles que le sous-signallement, contribuent à accroître l'incertitude.

En plus des limites liées aux données de sécurité postcommercialisation, l'évaluation du rapport bénéfice-risque a été compliquée par l'absence de données sur l'efficacité clinique d'Ixchiq, qui reste à confirmer par les études postérieures à l'autorisation prévues. Dans un prochain rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), à présenter dans un délai d'un an, le titulaire de l'AMM est invité à présenter une analyse bénéfice/risque, à l'aide d'une méthode validée, pour différents scénarios tenant compte de l'âge et des paramètres épidémiologiques.

Au début du présent examen, le PRAC a estimé que, compte tenu de la gravité des événements observés et des données de sécurité limitées dans la population âgée de 65 ans et plus, il convenait de limiter temporairement l'exposition à la vaccination par Ixchiq au sein de ce groupe d'âge. Toutefois, à la suite d'un examen approfondi des données disponibles, le PRAC a estimé que cette population ne doit pas être exclue de la vaccination. Étant plus exposées à des formes graves ou compliquées de la maladie du chikungunya après une infection par le CHIKV de type sauvage, les personnes âgées sont davantage susceptibles de tirer bénéfice de la vaccination. En outre, les données suggèrent que le risque d'effets indésirables graves varie en fonction de l'âge et des antécédents médicaux individuels, plutôt que d'être uniformément réparti dans la population âgée. Par conséquent, l'utilisation d'Ixchiq doit être soigneusement évaluée par les professionnels de la santé sur une base individuelle, quel que soit l'âge. Étant donné que les bénéfices du vaccin sont supérieurs aux risques, le PRAC a conclu que la contre-indication temporaire pour les personnes âgées de 65 ans et plus doit être supprimée (sections 4.1 et 4.3 du RCP).

Il est important de noter qu'il ne peut être exclu que des effets indésirables graves puissent survenir chez les adultes plus jeunes présentant des comorbidités sous-jacentes. De tels cas étaient disponibles dans les données postcommercialisation. Toutefois, les données sont considérées comme limitées. Par conséquent, la sécurité chez les personnes âgées de 12 à 64 ans présentant un état clinique associé à des réponses immunitaires déficientes ou dysrégulées doit être surveillée au cours des activités de

pharmacovigilance supplémentaires actuellement prévues (étude de sécurité post-autorisation VLA1553-401 et étude de cohorte de sécurité prospective VLA1553-406). Les mêmes études doivent être utilisées pour mieux caractériser la sécurité d'Ixchiq chez les individus âgés de 65 ans et plus atteints de maladies chroniques. Dans ce but, le titulaire de l'AMM est tenu de présenter des rapports d'évaluation de la faisabilité.

Compte tenu des effets graves observées et l'insuffisance d'informations sur le risque chez les adultes plus jeunes présentant des pathologies chroniques et/ou non contrôlées sous-jacentes, le PRAC a conclu que, pour tous les individus, Ixchiq ne doit être donné que lorsqu'il existe un risque important de contracter une infection par le chikungunya, et après un examen attentif des risques et bénéfices potentiels. Les informations sur le produit doivent être mises à jour en conséquence (section 4.4 du RCP). En outre, les informations sur le produit doivent inclure des informations sur les effets graves signalés chez les personnes âgées et chez les personnes souffrant de multiples maladies chroniques ou non contrôlées (sections 4.4 et 4.8 du RCP). Il convient d'ajouter aux informations sur le produit les effets indésirables suivants, avec leurs fréquences respectives: encéphalopathie, encéphalite, méningite virale, état confusionnel, syncope, thrombocytopénie, malaise et diminution de l'appétit (section 4.8 du RCP). Enfin, étant donné que le PRAC a également relevé une utilisation d'Ixchiq chez des sujets immunodéprimés ou immuno-compromis, il a été recommandé de clarifier le libellé de la contre-indication relative à ces personnes (section 4.3 du RCP). Dans l'ensemble, ces modifications des informations sur le produit sont jugées suffisantes pour inciter le professionnel de la santé à procéder à une évaluation attentive des bénéfices attendus et des risques potentiels avant la vaccination, en tenant compte des caractéristiques de la personne, notamment de ses antécédents médicaux, de ses comorbidités, de ses comédications, du risque d'infection par le CHIKV et du risque de complications liées à la maladie du chikungunya. Comme le prévoit actuellement la rubrique 4.1 du RCP, l'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) doit être diffusée.

En plus des modifications apportées aux informations sur le produit, aucune mesure supplémentaire de minimisation des risques n'est jugée nécessaire. Dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine, le titulaire de l'AMM doit inclure des évaluations détaillées des événements de microangiopathie thrombotique, des événements indésirables neurotropes, de l'insuffisance rénale et de la thrombocytopénie dans les prochains PSUR, en traitant le lien de causalité, la relation temporelle et les éventuels facteurs de risque sous-jacents. En outre, le titulaire de l'AMM devrait discuter de l'administration de vaccins à des sujets immunocompromis.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour l'Ixchiq.
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles. Il s'agit notamment de données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des effets indésirables signalés dans EudraVigilance après l'utilisation d'Ixchiq.
- Le PRAC a recensé plusieurs cas préoccupants, dont trois cas mortels. Le PRAC a noté que la majorité des cas graves concernaient des individus âgés de 65 ans et plus et des personnes souffrant de multiples pathologies chroniques et/ou non contrôlées sous-jacentes.
- Le PRAC a estimé qu'un risque plus élevé d'effets indésirables graves chez les personnes âgées pouvait être lié à un contrôle plus faible de la répllication virale du vaccin en raison de

l'immunosénescence (fonction réduite du système immunitaire à un âge avancé) et à d'autres facteurs d'immunodépression préexistants.

- Le PRAC a considéré que les personnes âgées sont davantage susceptibles de bénéficier de la vaccination, étant donné que cette population est plus à risque d'hospitalisation et de décès en raison d'une infection grave par le chikungunya. Par conséquent, étant donné que les bénéfices du vaccin sont supérieurs aux risques, le PRAC a conclu qu'Ixchiq peut être administré à des personnes âgées de 65 ans et plus. En conséquence, il convient de lever la contre-indication temporaire pour les personnes âgées de 65 ans.
- Le PRAC a considéré que les informations sur le risque d'effets indésirables graves chez les adultes plus jeunes (de moins de 65 ans) présentant des pathologies sous-jacentes étaient actuellement limitées.
- Compte tenu des effets graves observés et l'insuffisance d'informations sur le risque chez les adultes plus jeunes présentant de multiples pathologies chroniques et/ou non contrôlées sous-jacentes, le PRAC a conclu que, pour tous les individus, Ixchiq ne doit être donné que lorsqu'il existe un risque important de contracter une infection par le chikungunya, et après un examen attentif des risques et bénéfices potentiels.
- Le PRAC a également relevé une utilisation d'Ixchiq chez des sujets immunodéprimés ou immuno-compromis et a recommandé de clarifier le libellé de la contre-indication relative à ces personnes.
- De plus, le PRAC a estimé que les informations sur le produit concernant Ixchiq devraient tenir compte des connaissances actuelles sur la survenue de ces effets indésirables graves, y compris la survenue d'encéphalites.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque d'Ixchiq reste favorable, sous réserve des modifications convenues à apporter aux informations sur le produit.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché d'Ixchiq.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque d'Ixchiq reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour l'Ixchiq.