Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Ixchiq è un vaccino vivo attenuato per la chikungunya. Contiene il ceppo vivo attenuato CHIKV Δ5nsP3 del genotipo ECSA/IOL. L'esatto meccanismo di protezione contro l'infezione e/o la malattia da virus chikungunya (CHIKV) non è stato determinato. Tuttavia, è noto che Ixchiq attiva anticorpi neutralizzanti contro CHIKV che hanno un ruolo importante nella protezione contro l'infezione e/o la malattia da CHIKV.

Ixchiq ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE il 28 giugno 2024 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia causata da CHIKV nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, con estensione agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni il 28 marzo 2025. La capacità del vaccino di prevenire la malattia dovuta a CHIKV è stata desunta dai risultati di immunogenicità di tre studi clinici (VLA1553-301, VLA1553-302 e VLA1553-32) utilizzando un endpoint surrogato sierologico e dimostrando che una singola dose induce forti risposte anticorpali neutralizzanti specifiche per CHIKV. In particolare, l'efficacia clinica e l'efficienza vaccinazione con Ixchiq devono ancora essere quantificate.

Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al 13 maggio 2025 erano state somministrate in base alle stime 37 917 dosi nella Riunione, nella Francia continentale (compresi i dipartimenti d'oltremare), in altri paesi dell'UE, negli Stati Uniti e in Canada. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha stimato che il 43 % di tali dosi (16 236) sia stato somministrato a persone di età pari o superiore a 65 anni.

Dal gennaio 2025 i dipartimenti francesi d'oltremare dell'Unione europea (UE) sono interessati da un grande focolaio di chikungunya, che ha portato a una campagna di vaccinazione per persone di età superiore a 65 anni con comorbidità a rischio di malattia grave. La campagna è stata successivamente estesa a tutte le persone di età pari o superiore a 18 anni. Al 25 aprile 2025 erano stati segnalati più di 44 000 casi confermati di chikungunya nei territori francesi d'oltremare della Riunione, di cui almeno 9 casi fatali².

Il 28 aprile 2025 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha segnalato all'EMA 2 casi gravi successivi alla vaccinazione con Ixchiq come problema di sicurezza emergente. Il 29 aprile 2025 è stata avviata una procedura di segnalazione di eventi avversi che rendevano necessario il ricovero ospedaliero nei pazienti anziani.

Al 30 aprile 2025 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aveva segnalato 15 casi di eventi avversi gravi successivi alla vaccinazione con Ixchiq, sia all'interno che all'esterno dell'UE. Dei 9 casi gravi segnalati all'interno dell'UE, 4 hanno riguardato persone di età superiore agli 80 anni con molteplici comorbidità sottostanti che hanno necessitato di un ricovero ospedaliero. Due (2) di questi casi hanno comportato gravi complicazioni neurologiche in soggetti di 84 anni; un paziente era deceduto a seguito di tali complicazioni, mentre l'altro si stava riprendendo in ospedale. In entrambi i soggetti, il ceppo vaccinale del virus chikungunya è stato individuato nei fluidi corporei mediante il metodo di reazione a catena della polimerasi (PCR). Di conseguenza, l'autorità sanitaria pubblica francese (*Haute Autorité de Santé*) ha raccomandato una sospensione temporanea della vaccinazione con Ixchiq per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni, fino al completamento delle necessarie indagini³. I 6 casi segnalati negli Stati Uniti d'America sono stati associati a gravi eventi avversi neurologici o cardiaci dopo la vaccinazione in viaggiatori di età pari o superiore a 67 anni (fonte: Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)⁴. Cinque (5) di questi soggetti erano stati ricoverati in ospedale e tutti erano guariti. Tutti e 6 i pazienti presentavano comorbidità esistenti. Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbia determinato un rapporto di causalità, l'associazione della vaccinazione con gli eventi avversi gravi è stata ritenuta plausibile da almeno un esperto del progetto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA). Per questo motivo, nella

riunione del 16 aprile, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dei centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) degli Stati Uniti ha raccomandato cautela nella vaccinazione delle persone di età pari o superiore a 65 anni a seconda del rischio di esposizione⁵. Successivamente, in maggio la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e i CDC hanno pubblicato congiuntamente una comunicazione sulla sicurezza, raccomandando una pausa nell'uso del vaccino per i soggetti di età pari o superiore a 60 anni⁶.

Il 5 maggio 2025 la Commissione europea ha avviato una procedura a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 sulla base dei dati di farmacovigilanza, invitando il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) a valutare l'impatto delle preoccupazioni di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Ixchiq e a formulare una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le pertinenti autorizzazioni all'immissione in commercio. Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia/al PRAC di esprimere al più presto un parere in merito alla necessità di adottare misure temporanee per garantire l'uso sicuro ed efficace di questo medicinale.

Il 7 maggio 2025 il PRAC ha raccomandato, come misura temporanea, la controindicazione di Ixchiq per i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni durante il riesame e lo svolgimento di una valutazione approfondita di tutti i dati disponibili⁷.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati disponibili, compresi quelli forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e l'analisi di EudraVigilance di tutte le segnalazioni di casi in associazione con Ixchiq. Di seguito è riportata una sintesi delle informazioni più pertinenti.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha riesaminato i dati sulla sicurezza emergenti per Ixchiq, inclusi i dati sulla sicurezza post-immissione in commercio. Non sono stati individuati nuovi dati clinici o non clinici sulla sicurezza. Inoltre, nel contesto del riesame non sono divenuti disponibili dati sull'efficacia clinica o sull'efficienza.

I nuovi dati sulla sicurezza post-immissione in commercio indicano un rischio aumentato di reazioni avverse gravi nei soggetti anziani (22 casi gravi su 28 – 79 % – segnalati in soggetti di età ≥ 65 anni) e nei soggetti con almeno una condizione medica cronica e/o non controllata sottostante. In ventisei (26) dei 28 casi (93 %), i pazienti presentavano comorbidità. Per due (2) casi non era stata riportata alcuna anamnesi medica. Dei 26 casi con comorbidità, 23 pazienti presentavano comorbidità multiple, principalmente condizioni croniche quali ipertensione, diabete mellito e malattia cardiovascolare. Secondo il PRAC il rischio più elevato di reazioni avverse gravi negli adulti più anziani è probabilmente il risultato di un minore controllo immunologico della replicazione del virus vaccinale a causa dell'immunosenescenza (ridotta funzione del sistema immunitario in età avanzata) e/o di altre condizioni immunocompromettenti preesistenti. Osservazioni analoghe sono state effettuate con altri vaccini vivi attenuati. Tuttavia, in termini di comorbidità predisponenti o terapie medicinali concomitanti segnalate, il PRAC non ha individuato un modello evidente che indicasse l'esposizione dei soggetti a un rischio più elevato di reazioni avverse dopo la vaccinazione. Al di là dell'età e dell'anamnesi clinica, è stata segnalata una percentuale più alta di casi gravi negli uomini (22/28 – 79 %). Non è ancora noto se ciò sia correlato a differenze di genere nell'esposizione al vaccino, nella prevalenza dei fattori di rischio o nella capacità del sistema immunitario di controllare il virus vaccinale. Pertanto, poiché gli stessi fattori di rischio possono essere presenti nelle donne, il PRAC non ha potuto trarre conclusioni in merito alla distinzione di rischio.

I casi esaminati hanno evidenziato un quadro di reazioni avverse simili alla chikungunia e di reattogenicità grave con deterioramento generale delle condizioni di salute, cadute, aggravamento di patologie croniche, eventi cardiaci ed eventi neurologici, che in 18 casi hanno comportato il ricovero ospedaliero e, in 3 casi, il decesso. Nella maggior parte dei casi gravi, gli eventi sono stati considerati

correlati a Ixchiq o non è stato possibile escludere una possibile relazione. Si noti che il nesso di causalità è stato ritenuto probabile per un caso mortale, che ha riguardato un uomo di 84 anni con encefalite virale e insufficienza renale acuta dopo la somministrazione di Ixchiq. Questo caso è stato considerato ben documentato in quanto la PCR e il sequenziamento hanno confermato la presenza del ceppo vaccinale sia nel sangue sia nel liquido cerebrospinale (LCS). Sulla base di questo caso, e considerando il contesto più ampio dei vaccini vivi attenuati, che sono stati associati a eventi avversi neurotropi rari ma biologicamente plausibili, come l'encefalite o la meningite, il PRAC ha concluso che l'inclusione dell'encefalite nei paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per Ixchiq è giustificata. Questo caso di encefalite mortale e un ulteriore caso di meningite asettica hanno sollevato la questione di una possibile attenuazione insufficiente o di una reversione alla virulenza del virus vaccinale. Tuttavia, il PRAC ha osservato che il rischio di reversione alla virulenza è considerato basso data la natura del metodo di attenuazione, che ha dimostrato stabilità genetica. Inoltre, non vi era alcuna indicazione che i casi osservati potessero essere associati a carenze o deviazioni relative alla qualità.

Nel complesso, la valutazione della sicurezza post-immissione in commercio presenta alcune incertezze relative ai dati. La maggior parte degli eventi avversi gravi si è verificata in pazienti con comorbilità multiple, rendendo difficile distinguere tra le reazioni avverse correlate al vaccino e quelle dovute ad altri fattori. Inoltre, nella Riunione, la distinzione tra il virus vaccinale e il virus wild-type nei soggetti che hanno segnalato eventi simili alla chikungunya è stata generalmente difficile, in quanto non tutti i casi includevano informazioni sui test specifici per il ceppo di CHIKV. Vi è inoltre una certa incertezza riguardo alle stime dell'esposizione al vaccino e la mancanza di una stratificazione dettagliata di questi dati ha ostacolato il calcolo accurato dei tassi di eventi avversi gravi. Infine, l'incertezza è ulteriormente aumentata dai limiti della farmacovigilanza passiva, come la scarsa segnalazione dei casi.

Oltre alle limitazioni relative ai dati sulla sicurezza post-immissione in commercio, la valutazione del rapporto rischi/benefici è stata complicata dall'assenza di dati sull'efficacia clinica o sull'efficienza per Ixchiq, che devono ancora essere confermati attraverso gli studi post-autorizzazione previsti. In un prossimo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), entro un anno, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare un'analisi dei rischi e dei benefici, utilizzando una metodologia convalidata, per diversi scenari che tengano conto dell'età e dei contesti epidemiologici.

All'inizio del presente riesame, il PRAC era del parere che, in considerazione della gravità degli eventi osservati e dei dati limitati sulla sicurezza nella popolazione di età pari o superiore a 65 anni, fosse opportuno limitare temporaneamente l'esposizione alla vaccinazione con Ixchiq in questa fascia di età. Tuttavia, a seguito di un riesame approfondito dei dati disponibili, il PRAC ha concluso che questa popolazione non vada esclusa dalla vaccinazione. Gli anziani sono esposti a un rischio aumentato di chikungunya grave o complicata dovuta all'infezione da CHIKV wild-type e, pertanto, hanno maggiori probabilità di beneficiare della vaccinazione. Inoltre, i dati suggeriscono che il rischio di reazioni avverse gravi non è distribuito uniformemente nella popolazione anziana, bensì varia in funzione dell'età e dell'anamnesi clinica individuale. Pertanto, l'uso di Ixchiq deve essere valutato attentamente dagli operatori sanitari su base individuale, indipendentemente dall'età. Poiché i benefici del vaccino sono superiori ai rischi, il PRAC ha concluso che la controindicazione temporanea per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni deve essere eliminata (paragrafi 4.1 e 4.3 dell'RCP).

È importante evidenziare che non si può escludere che negli adulti più giovani con comorbilità sottostanti possano verificarsi reazioni avverse gravi. Casi di questo tipo sono stati segnalati nei dati post-immissione in commercio. Tuttavia, i dati sono considerati limitati. Pertanto, la sicurezza nei soggetti di età compresa tra 12 e 64 anni con condizioni cliniche associate a risposte immunitarie compromesse o disregolate deve essere monitorata nelle ulteriori attività di farmacovigilanza

attualmente previste (studio di sicurezza post-autorizzazione VLA1553-401 e studio di coorte prospettico sulla sicurezza VLA1553-406). Gli stessi studi devono contribuire a caratterizzare ulteriormente la sicurezza di Ixchiq nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni con condizioni croniche. A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare relazioni sulla valutazione della fattibilità.

Alla luce delle reazioni gravi osservate e delle limitate informazioni sul rischio nei giovani adulti con condizioni croniche e/o non controllate sottostanti, il PRAC ha concluso che, per tutti i soggetti, Ixchiq deve essere somministrato solo in presenza di un rischio significativo di contrarre l'infezione da chikungunya e dopo un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici. Le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate di conseguenza (paragrafo 4.4 dell'RCP). Inoltre, le informazioni sul prodotto devono includere informazioni sulle reazioni gravi segnalate negli anziani e nei soggetti con molteplici condizioni croniche o non controllate (paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP). Alle informazioni sul prodotto devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse, con le rispettive frequenze: encefalopatia, encefalite, meningite asettica, stato confusionale, sincope, trombocitopenia, malessere e appetito ridotto (paragrafo 4.8 dell'RCP). Infine, poiché il PRAC ha anche osservato casi di uso di Ixchiq in soggetti immunodeficienti o immunosoppressi, è stato raccomandato di chiarire la formulazione della controindicazione in questi soggetti (paragrafo 4.3 dell'RCP). Nel complesso, queste modifiche alle informazioni sul prodotto sono considerate sufficienti a informare l'operatore sanitario sulla necessità di effettuare un'attenta valutazione dei benefici previsti e dei rischi potenziali prima della vaccinazione, tenendo conto delle caratteristiche dell'individuo, tra cui anamnesi medica, comorbidità, medicinali assunti in concomitanza, rischio di infezione da CHIKV e rischio di complicazioni derivanti dalla chikungunya. Come attualmente indicato nel paragrafo 4.1 dell'RCP, l'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali. Deve essere distribuita una comunicazione diretta per gli operatori sanitari (DHPC).

A parte le modifiche delle informazioni sul prodotto, non sono considerate necessarie ulteriori attività di minimizzazione del rischio. Nell'ambito delle attività di farmacovigilanza di routine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve includere valutazioni dettagliate degli eventi di microangiopatia trombotica, eventi avversi neurotropici, compromissione renale e trombocitopenia nei prossimi PSUR, considerando il nesso causale, la relazione temporale e i potenziali fattori di rischio sottostanti. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve discutere la somministrazione del vaccino a soggetti immunocompromessi.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Ixchiq;
- il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili, compresi i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché le reazioni avverse segnalate in EudraVigilance a seguito dell'uso di Ixchiq;
- il PRAC ha individuato diversi casi che destano preoccupazione, tra cui tre casi mortali; il PRAC ha osservato che la maggior parte dei casi gravi riguardava soggetti di età pari o superiore a 65 anni e soggetti con molteplici condizioni croniche e/o non controllate sottostanti;
- il PRAC ha ritenuto che un rischio più elevato di reazioni avverse gravi negli adulti più anziani potesse essere correlato a un minore controllo della replicazione del virus vaccinale a causa dell'immunosenescenza (ridotta funzione del sistema immunitario in età avanzata) e di condizioni immunocompromettenti preesistenti;

- il PRAC ha ritenuto che gli anziani abbiano maggiori probabilità di beneficiare della vaccinazione, poiché tale popolazione è esposta a un rischio aumentato di ricovero ospedaliero e di decesso a causa di gravi infezioni da chikungunya. Pertanto, poiché i benefici del vaccino sono superiori ai rischi, il PRAC ha concluso che Ixchiq può essere somministrato a persone di età pari o superiore a 65 anni. Di conseguenza, la controindicazione temporanea per le persone di età pari o superiore a 65 anni deve essere revocata;
- il PRAC ha ritenuto che le informazioni sul rischio di reazioni avverse gravi negli adulti più giovani (di età inferiore a 65 anni) con condizioni mediche sottostanti siano attualmente limitate;
- alla luce delle reazioni gravi osservate e delle limitate informazioni sul rischio negli adulti più giovani con più condizioni mediche croniche e/o non controllate sottostanti, il PRAC ha concluso che, per tutti i soggetti, Ixchiq deve essere somministrato solo in presenza di un rischio significativo di contrarre l'infezione da chikungunya e dopo un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici;
- il PRAC ha inoltre osservato casi di uso di Ixchiq in soggetti immunodeficienti o immunosoppressi e ha raccomandato di chiarire la formulazione relativa alla controindicazione in tali soggetti;
- il PRAC ha altresì concluso che le informazioni sul prodotto di Ixchiq debbano riflettere le conoscenze attuali sulla comparsa di tali reazioni avverse gravi, compresa l'insorgenza dell'encefalite.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Ixchiq rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Ixchiq.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) concorda con le conclusioni generali del medesimo e con i motivi della sua raccomandazione.

Di conseguenza, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Ixchiq resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Ixchiq.