

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Ixchiq is een levend verzwakt chikungunya-vaccin. Het bevat de levende verzwakte CHIKV Δ5nsP3-stam van het ECSA/IOL-genotype. Het precieze beschermingsmechanisme tegen infectie met en/of ziekte door het chikungunya-virus (CHIKV) is niet vastgesteld. Ixchiq wekt echter neutraliserende antilichamen tegen CHIKV op die een belangrijke rol spelen bij de bescherming tegen infectie met en/of ziekte door CHIKV.

Aan Ixchiq is op 28 juni 2024 een EU-vergunning voor het in de handel brengen verleend voor de actieve immunisatie ter voorkoming van door CHIKV veroorzaakte ziekte bij personen van 18 jaar en ouder, met een uitbreiding naar adolescenten van 12 jaar en ouder op 28 maart 2025. Het vermogen van het vaccin om ziekte door CHIKV te voorkomen werd afgeleid uit de immunogeniciteitsresultaten van drie klinische onderzoeken (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) waarbij gebruik werd gemaakt van een serologisch surrogaateindpunt en waaruit bleek dat een enkelvoudige dosis robuuste CHIKV-specifieke neutraliserende antilichaamresponsen induceert. Met name de klinische werkzaamheid en doeltreffendheid van de vaccinatie met Ixchiq moet nog worden gekwantificeerd.

Volgens de houder van de vergunning voor het in de handel brengen waren er op 13 mei 2025 naar schatting 37 917 doses toegediend in La Réunion, continentaal Frankrijk (inclusief overzeese departementen), andere EU-landen, de Verenigde Staten en Canada. De vergunninghouder schatte dat 43 % hiervan (16 236 doses) werd toegediend aan personen van 65 jaar en ouder.

Sinds januari 2025 heeft zich in de Franse overzeese departementen van de Europese Unie (EU) een grote uitbraak van chikungunya voorgedaan, wat aanleiding was om een vaccinatiecampagne te starten gericht op personen ouder dan 65 jaar met comorbiditeiten die een risico op ernstige ziekte lopen. De campagne werd later uitgebreid naar alle personen van 18 jaar en ouder. Op 25 april 2025 waren er meer dan 44 000 bevestigde gevallen van de ziekte chikungunya gemeld vanuit de Franse overzeese gebieden van La Réunion, waaronder ten minste 9 fatale gevallen².

Op 28 april 2025 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen via een opkomend veiligheidsprobleem bij het EMA twee ernstige gevallen na vaccinatie met Ixchiq gemeld. Op 29 april 2025 werd een signaleringsprocedure in gang gezet voor bijwerkingen die bij oudere patiënten opname in het ziekenhuis vereisen.

Op 30 april 2025 waren door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zowel binnen als buiten de EU 15 gevallen van ernstige bijwerkingen na vaccinatie met Ixchiq gemeld. Van de 9 ernstige gevallen die vanuit de EU werden gemeld, deden er 4 zich voor bij mensen ouder dan 80 jaar met meerdere onderliggende comorbiditeiten die een ziekenhuisopname nodig hadden. In twee (2) van deze gevallen was sprake van ernstige neurologische complicaties bij personen van 84 jaar oud, die in 1 geval tot de dood leidden terwijl de andere patiënt in het ziekenhuis aan het herstellen was. Bij beide personen werd de vaccinstam van het chikungunya-virus in lichaamsvloeistoffen gedetecteerd met behulp van de polymerasekettingreactie-methode (PCR-methode). Daarom adviseerde de Franse autoriteit voor de volksgezondheid (*Haute Autorité de Santé*) om de vaccinatie met Ixchiq tijdelijk op te schorten voor personen van 65 jaar en ouder totdat de noodzakelijke onderzoeken waren afgerond³. In de Verenigde Staten (VS) omvatten de 6 gemelde gevallen ernstige neurologische of cardiale bijwerkingen na vaccinatie bij reizigers van 67 jaar en ouder (bron: Vaccine Adverse Event Reporting System [VAERS])⁴. Vijf (5) van deze personen werden in het ziekenhuis opgenomen en ze herstelden allemaal. Alle 6 de patiënten hadden bestaande comorbiditeiten. Hoewel door de vergunninghouder geen causaliteit kon worden vastgesteld, werd het verband tussen vaccinatie en de ernstige bijwerkingen door ten minste één deskundige op het gebied van klinische beoordeling van de immunisatieveiligheid (Clinical Immunization Safety Assessment, CISA) als plausibel beoordeeld. Om deze reden heeft het Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) van de Amerikaanse

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tijdens zijn bijeenkomst op 16 april aanbevolen om voorzichtigheid te betrachten bij het vaccineren van mensen 65 jaar en ouder, afhankelijk van het risico op blootstelling⁵. Later in mei gaven de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de CDC gezamenlijk een veiligheidsmededeling uit waarin werd aanbevolen het gebruik van het vaccin bij personen van 60 jaar en ouder te pauzeren⁶.

Op 5 mei 2025 heeft de Europese Commissie (EC) op basis van geneesmiddelenbewakingsgegevens een procedure ingeleid op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en heeft het Comité voor risicobeoordeling inzake geneesmiddelenbewaking (PRAC) verzocht om de impact van bovenstaande bezorgdheden op de baten-risicoverhouding van Ixchiq te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast heeft de EC het Geneesmiddelenbureau/het PRAC verzocht zo spoedig mogelijk advies uit te brengen over de vraag of tijdelijke maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van dit geneesmiddel te waarborgen.

Op 7 mei 2025 heeft het PRAC als tijdelijke maatregel aanbevolen om Ixchiq te contra-indiceren voor personen van 65 jaar en ouder zolang de beoordeling gaande was, en om een grondige beoordeling van alle beschikbare gegevens uit te voeren⁷.

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens in aanmerking genomen, met inbegrip van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens en de EudraVigilance-analyse van alle "case reports" in verband met Ixchiq. Hieronder volgt een samenvatting van de meest relevante informatie.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC heeft de beschikbaar gekomen veiligheidsgegevens voor Ixchiq beoordeeld, waaronder veiligheidsgegevens na het in de handel brengen. Er zijn geen nieuwe niet-klinische of klinische veiligheidsgegevens vastgesteld. Daarnaast zijn er in het kader van de beoordeling geen gegevens beschikbaar gekomen over de klinische werkzaamheid of doeltreffendheid.

De nieuwe veiligheidsgegevens na het in de handel brengen wijzen op een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen bij oudere personen (22 van de 28 ernstige gevallen [79 %] gemeld bij personen $\geq$ 65 jaar) en bij personen met ten minste één onderliggende chronische en/of ongecontroleerde medische aandoening. In zesentwintig (26) van de 28 gevallen (93 %) hadden de patiënten comorbiditeiten. Bij twee (2) gevallen werd geen medische voorgeschiedenis gemeld. Van de 26 gevallen met comorbiditeit hadden 23 patiënten meerdere comorbiditeiten, meestal chronische aandoeningen zoals hypertensie, diabetes mellitus en hart- en vaatziekten. Het PRAC was van mening dat het hogere risico op ernstige bijwerkingen bij oudere volwassenen waarschijnlijk het gevolg is van een slechtere immunologische controle over vaccinvirusreplicatie vanwege immunosenescentie (verminderde functie van het immuunsysteem op gevorderde leeftijd) en/of andere reeds bestaande immunocompromitterende aandoeningen. Vergelijkbare waarnemingen zijn gedaan met andere levende verzwakte vaccins. Wat betreft de gemelde predisponerende comorbiditeiten of comedatie kon het PRAC echter geen duidelijk patroon vaststellen dat personen een hoger risico zou geven op bijwerkingen na vaccinatie. Naast leeftijd en medische voorgeschiedenis is een hoger percentage ernstige gevallen gemeld bij mannen (22/28 [79 %]). Of dit verband houdt met geslachtsverschillen in de blootstelling aan vaccin, de prevalentie van risicofactoren of het vermogen van het immuunsysteem om het vaccinvirus onder controle te houden is nog onbekend. Aangezien dezelfde risicofactoren bij vrouwen aanwezig kunnen zijn, kon het PRAC daarom geen onderscheid in risico concluderen.

De beoordeelde gevallen vertoonden een patroon van chikungunya-achtige bijwerkingen en ernstige reactogeniteit met algemene verslechtering van de gezondheid, val-incidenten, verergering van

chronische medische aandoeningen, cardiale voorvallen en neurologische voorvallen, waarbij in 18 gevallen sprake was van ziekenhuisopname en in 3 gevallen van overlijden. In de meeste ernstige gevallen werden de voorvallen geacht verband te houden met Ixchiq, of kon een mogelijke relatie niet worden uitgesloten. Hierbij moet worden opgemerkt dat causaliteit als waarschijnlijk werd beoordeeld voor een fataal geval van een 84-jarige man met virale encefalitis en acuut nierfalen na toediening van Ixchiq. Dit geval werd geacht goed gedocumenteerd te zijn, aangezien de aanwezigheid van de vaccinstam in zowel bloed als CSV door PCR en sequentie-analyse werd gevalideerd. Op basis van dit geval en rekening houdend met de bredere context van levende verzwakte vaccins, die in verband zijn gebracht met zeldzame maar biologisch plausibele neurotrope bijwerkingen zoals encefalitis of meningitis, concludeerde het PRAC dat de opname van encefalitis in rubriek 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Ixchiq gerechtvaardigd is. Dit geval van fatale encefalitis en een bijkomend geval van aseptische meningitis riepen de vraag op of het vaccivirus onvoldoende was verzwakt of weer virulent was geworden. Het PRAC merkte echter op dat het risico op terugkeer naar virulentie laag wordt geacht vanwege de aard van de verzwakkingsmethode, die genetische stabiliteit heeft laten zien. Er was ook geen aanwijzing dat de waargenomen gevallen in verband konden worden gebracht met kwaliteitsgerelateerde tekortkomingen of afwijkingen.

Over het geheel genomen zijn er enkele onzekerheden in de gegevens met betrekking tot de hierboven beschreven veiligheidsbeoordeling na het in de handel brengen. De meeste ernstige bijwerkingen traden op bij patiënten met meerdere comorbiditeiten, wat het onderscheid tussen bijwerkingen die verband houden met het vaccin en bijwerkingen die het gevolg zijn van andere factoren bemoeilijkt. Bovendien was het in La Réunion moeilijk om onderscheid te maken tussen het vaccivirus en het wildtype-virus bij personen die chikungunya-achtige voorvallen meldden, aangezien niet in alle gevallen informatie over de stamspecifieke tests voor CHIKV was opgenomen. Er is ook enige onzekerheid over de schattingen van de blootstelling aan het vaccin, en het ontbreken van gedetailleerde stratificatie van deze aantallen verhinderde precieze berekeningen van het percentage ernstige bijwerkingen. Tot slot dragen de beperkingen van passieve geneesmiddelenbewaking, zoals onderrapportage, verder bij aan de onzekerheid.

Naast de beperkingen in verband met de veiligheidsgegevens na het in de handel brengen werd de baten-risicobeoordeling bemoeilijkt door het ontbreken van gegevens over de klinische werkzaamheid of doeltreffendheid voor Ixchiq, die nog moeten worden bevestigd door de geplande studies na toelating. In een binnen een jaar te verschijnen periodiek veiligheidsverslag (PSUR) wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzocht om voor verschillende scenario's een risico-batenanalyse te presenteren, waarbij gebruik wordt gemaakt van een gevalideerde methodologie en rekening wordt gehouden met leeftijd en epidemiologische omstandigheden.

Aan het begin van de onderhavige beoordeling was het PRAC van oordeel dat het, gezien de ernst van de waargenomen voorvallen en de beperkte veiligheidsgegevens in de populatie van 65 jaar en ouder, passend was de blootstelling aan vaccinatie met Ixchiq in deze leeftijdsgroep tijdelijk te beperken. Na een grondige beoordeling van de beschikbare gegevens was het PRAC echter van oordeel dat deze populatie niet van vaccinatie mag worden uitgesloten. Oudere personen lopen een verhoogd risico op ernstige of gecompliceerde chikungunya-ziekte als gevolg van een wildtype CHIKV-infectie en hebben daarom meer kans om baat te hebben bij vaccinatie. Daarnaast wijzen de gegevens erop dat het risico op ernstige bijwerkingen varieert naargelang van de leeftijd en de individuele medische geschiedenis, in plaats van dat het risico gelijkmatig over de oudere populatie is verdeeld. Het gebruik van Ixchiq moet daarom op individuele basis zorgvuldig worden beoordeeld door de professionele zorgverleners, ongeacht de leeftijd. Aangezien de voordelen van het vaccin groter zijn dan de risico's, concludeerde het PRAC dat de tijdelijke contra-indicatie voor personen van 65 jaar en ouder moet worden verwijderd (rubriek 4.1 en 4.3 van de SmPC).

Belangrijk is dat niet kan worden uitgesloten dat ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij jongere volwassenen met onderliggende comorbiditeiten. Dergelijke gevallen waren beschikbaar in de gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen van het middel. De gegevens worden echter als beperkt beschouwd. Daarom moet de veiligheid bij personen van 12-64 jaar met klinische aandoeningen die gepaard gaan met een verminderde of ontregelde immuunrespons worden gecontroleerd bij de momenteel geplande aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten (veiligheidsstudie na toelating VLA1553-401 en prospectieve veiligheidscohortstudie VLA1553-406). Dezelfde studies moeten worden gebruikt om de veiligheid van Ixchiq bij personen van 65 jaar en ouder met chronische aandoeningen verder te karakteriseren. Met het oog hierop is de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht haalbaarheidsbeoordelingsrapporten in te dienen.

In het licht van de waargenomen ernstige reacties en de beperkte informatie over het risico bij jongere volwassenen met onderliggende chronische en/of ongecontroleerde medische aandoeningen, concludeerde het PRAC dat Ixchiq voor alle personen alleen mag worden toegediend als er een significant risico op het oplopen van een infectie met chikungunya bestaat en na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen. De productinformatie dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt (rubriek 4.4 van de SmPC). Voorts moet de productinformatie informatie bevatten over de ernstige reacties die zijn gemeld bij ouderen en bij personen met meerdere chronische of ongecontroleerde aandoeningen (rubriek 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de SmPC). De volgende bijwerkingen, met de bijbehorende frequenties, dienen aan de productinformatie te worden toegevoegd: encefalopathie, encefalitis, aseptische meningitis, verwarde toestand, syncope, trombocytopenie, malaise en verminderde eetlust (rubriek 4.8 van de SmPC). Tot slot werd, aangezien het PRAC ook gevallen van gebruik van Ixchiq bij personen met immunodeficiëntie of immunosuppressie heeft opgemerkt, aanbevolen de formulering van de contra-indicatie bij deze personen te verduidelijken (rubriek 4.3 van de SmPC). Over het geheel genomen worden deze wijzigingen in de productinformatie voldoende geacht om de professionele zorgverlener te informeren met het oog op een zorgvuldige beoordeling van de verwachte voordelen en potentiële risico's vóór vaccinatie, rekening houdend met de kenmerken van de persoon, waaronder medische voorgeschiedenis, comorbiditeiten, comedatie, het risico op CHIKV-infectie en het risico op complicaties van de ziekte chikungunya. Zoals momenteel vermeld in rubriek 4.1 van de SmPC, dient dit vaccin te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Er dient een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC) te worden verspreid.

Naast de wijzigingen in de productinformatie worden geen aanvullende risicobeperkende maatregelen noodzakelijk geacht. Als onderdeel van de routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de komende PSUR's gedetailleerde beoordelingen opnemen van voorvallen van trombotische microangiopathie, neurotrope bijwerkingen, nierinsufficiëntie en trombocytopenie, waarbij aandacht wordt besteed aan causaliteit, temporeel verband en mogelijke onderliggende risicofactoren. Daarnaast dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de toediening van vaccins aan immuungecompromitteerde personen te bespreken.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Ixchiq in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens beoordeeld. Dit omvatte gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden verstrekt en de bijwerkingen in EudraVigilance die na gebruik van Ixchiq zijn gemeld.

- Het PRAC stelde verschillende zorgwekkende gevallen vast, waaronder drie fatale gevallen. Het PRAC merkte op dat de meeste ernstige gevallen betrekking hadden op personen van 65 jaar en ouder en personen met meerdere onderliggende chronische en/of ongecontroleerde medische aandoeningen.
- Het PRAC was van mening dat een hoger risico op ernstige bijwerkingen bij oudere volwassenen mogelijk verband houdt met een slechtere controle over de replicatie van het vaccinvirus als gevolg van immunosenescentie (verminderde werking van het immuunsysteem op hoge leeftijd) en reeds bestaande immuuncompromitterende aandoeningen.
- Het PRAC was van oordeel dat oudere personen meer kans hebben om baat te hebben bij vaccinatie, aangezien deze populatie een verhoogd risico loopt op ziekenhuisopname en op overlijden als gevolg van een ernstige chikungunya-infectie. Aangezien de voordelen van het vaccin groter zijn dan de risico's, concludeerde het PRAC derhalve dat Ixchiq kan worden toegediend aan personen van 65 jaar en ouder. Als gevolg daarvan moet de tijdelijke contra-indicatie voor personen van 65 jaar en ouder worden ingetrokken.
- Het PRAC was van mening dat de informatie over het risico op ernstige bijwerkingen bij jongere volwassenen (jonger dan 65 jaar) met onderliggende medische aandoeningen momenteel beperkt is.
- In het licht van de waargenomen ernstige reacties en de beperkte informatie over het risico bij jongere volwassenen met meerdere onderliggende chronische en/of ongecontroleerde medische aandoeningen, concludeerde het PRAC dat Ixchiq voor alle personen alleen mag worden toegediend als er een significant risico op infectie met chikungunya bestaat en na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.
- Het PRAC nam ook nota van gevallen van gebruik van Ixchiq bij personen met immuundeficiëntie of immuunsuppressie en adviseerde de formulering van de contra-indicatie voor deze personen te verduidelijken.
- Daarnaast was het PRAC van mening dat de productinformatie van Ixchiq de huidige kennis over het optreden van deze ernstige bijwerkingen, waaronder het optreden van encefalitis, moet weerspiegelen.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Ixchiq gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het Comité beveelt derhalve aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van Ixchiq te wijzigen.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Ixchiq gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van Ixchiq.