

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Ixchiq er en levende, svekket chikungunyavaksine. Den inneholder levende, svekket CHIKV Δ 5nsP3-stamme av ECSA/IOL-genotypen. Den nøyaktige mekanismen for beskyttelse mot chikungunyavirus (CHIKV)-infeksjon og/eller -sykdom er ikke fastsatt. Ixchiq frambringer imidlertid nøytraliserende antistoffer mot CHIKV som spiller en viktig rolle for å beskytte mot CHIKV-infeksjon og/eller -sykdom.

Ixchiq fikk markedsføringstillatelse i EU 28. juni 2024 for aktiv immunisering for forebygging av sykdom forårsaket av CHIKV hos personer fra 18 år, med utvidelse til ungdom fra 12 år 28. mars 2025. Vaksinens evne til å forebygge sykdom forårsaket av CHIKV ble utledet fra immungenisitetresultater fra tre kliniske studier (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) som brukte et serologisk surrogatendepunkt og viste at en enkelt dose utløser robuste CHIKV-spesifikke nøytraliserende antistoffresponser. Den kliniske effekten og nytten av vaksinasjon med Ixchiq er ennå ikke kvantifisert.

Ifølge innehaver av markedsføringstillatelsen er det per 13. mai 2025 blitt administrert anslagsvis 37 917 doser på La Réunion, i Fastlands-Frankrike (medregnet oversjøiske departementer), andre EU-land, USA og Canada. Blant disse estimerte MAH at 43 % (16 236 doser) ble gitt til personer i alderen 65 år og eldre.

Siden januar 2025 har et stort chikungunya-utbrudd rammet de franske oversjøiske departementene i EU, noe som har ført til en vaksinasjonskampanje rettet mot personer over 65 år med komorbiditet og risiko for alvorlig sykdom. Kampanjen ble senere utvidet til å omfatte alle personer i alderen fra 18 år. Per 25. april 2025 var det rapportert mer enn 44 000 bekreftede tilfeller av chikungunyasykdom fra de franske oversjøiske territoriene på La Réunion, herunder minst 9 tilfeller med dødelig utfall².

Den 28. april 2025 rapporterte innehaver av markedsføringstillatelsen 2 alvorlige tilfeller etter vaksinasjon med Ixchiq via et nytt sikkerhetsproblem til EMA. 29. april 2025 ble det igangsatt en signalprosedyre for bivirkninger som krevde sykehusinnleggelse hos eldre pasienter.

Per 30. april 2025 er det blitt rapportert 15 tilfeller av alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon med Ixchiq av innehaveren av markedsføringstillatelsen både innenfor og utenfor EU. Av de 9 alvorlige tilfellene som er rapportert fra EU, har det vært 4 hos personer over 80 år som hadde flere underliggende komorbiditeter, og som trengte sykehusinnleggelse. To (2) av disse tilfellene omfattet alvorlige neurologiske komplikasjoner hos 84 år gamle personer, noe som i ett tilfelle førte til døden mens den andre pasienten restituerte på sykehus. Hos begge personer ble vaksinstammen av chikungunya-viruset oppdaget i kroppsvæsker ved polymerasekjedereaksjon (PCR). Den franske folkehelsemyndigheten (*Haute Autorité de Santé*) anbefalte derfor en midlertidig utsettelse av vaksinasjon med Ixchiq for personer over 65 år inntil de nødvendige undersøkelsene var fullført³. I USA omfattet de seks rapporterte tilfellene av alvorlige neurologiske eller kardiale bivirkninger etter vaksinasjon hos reisende som var 67 år eller eldre (kilde: System for rapportering av bivirkninger av vaksiner [VAERS]⁴). Fem (5) av disse personene ble innlagt på sykehus, og alle er blitt friske. Alle seks pasienter hadde eksisterende komorbiditeter. Selv om årsakssammenhengen ikke kunne fastslås av innehaver av markedsføringstillatelsen, ble sammenhengen mellom vaksinasjon og de alvorlige bivirkningene regnet som plausibel av minst én ekspert på sikkerhetsvurdering av klinisk immunisering. Derfor anbefalte den rådgivende komiteen for vaksinasjonspraksis (ACIP) ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA på sitt møte 16. april å være forsiktig med vaksinering av personer over 65 år, avhengig av eksponeringsrisikoen⁵. Senere i mai utstedte den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) og CDC en felles sikkerhetsmelding der de anbefalte en pause i bruken av vaksinen for personer fra 60 år⁶.

Den 5. mai 2025 iverksatte EU-kommisjonen en framgangsmåte i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som følge av legemiddelovervåkingsdata, og ba PRAC vurdere virkningen av

bekymringene om nytte–risiko-forholdet for Ixchiq og utstede en anbefaling om hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene burde beholdes, endres, avbrytes eller tilbakekalles. I tillegg ba EU-kommisjonen byrået/PRAC avgi sin uttalelse så snart som mulig om hvorvidt midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre sikker og effektiv bruk av dette legemidlet.

PRAC anbefalte 7. mai 2025 som et midlertidig tiltak at Ixchiq bør være kontraindisert hos personer fra 65 år mens gjennomgangen pågår og en grundig vurdering av alle tilgjengelige data blir utført⁷.

PRAC vurderte alle tilgjengelige data, herunder dataene fra innehaveren av markedsføringstillatelsen samt EudraVigilance-analysen av alle rapporter om tilfeller i forbindelse med Ixchiq. Et sammendrag av den mest relevante informasjonen er satt inn nedenfor.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

PRAC gjennomgikk de nye sikkerhetsdataene for Ixchiq, som omfatter sikkerhetsdata etter markedsføring. Ingen nye prekliniske eller kliniske sikkerhetsdata ble identifisert. I tillegg er ingen data om klinisk effekt eller nytte blitt tilgjengelige i forbindelse med gjennomgangen.

De nye dataene om sikkerhet etter markedsføring indikerer økt risiko for alvorlige bivirkninger hos eldre personer (22 av 28 alvorlige tilfeller [79 %] rapportert hos personer ≥ 65 år) og hos personer med minst én underliggende kronisk og/eller ukontrollert medisinsk tilstand. I 26 av 28 tilfeller (93 %) hadde pasientene komorbiditet. To (2) tilfeller hadde ingen rapportert sykehistorie. Av de 26 tilfellene med komorbiditet hadde 23 pasienter flere komorbiditeter, for det meste kroniske tilstander som høyt blodtrykk, diabetes mellitus og hjerte- og karsykdom. PRAC var av den oppfatning at den høyere risikoen for alvorlige bivirkninger hos eldre voksne sannsynligvis er et resultat av dårligere immunologisk kontroll av vaksine–virus-replikasjon på grunn av immunosenescens (nedsatt funksjon av immunsystemet ved framskreden alder) og/eller andre eksisterende tilstander med nedsatt immunforsvar. Lignende observasjoner er blitt gjort med andre levende, svekkede vaksiner. Når det gjelder predisponerende komorbiditeter eller samtidige medisineringer som er rapportert, kunne PRAC imidlertid ikke påvise et åpenbart mønster som ville sette personer i større fare for å oppleve bivirkninger etter vaksinasjon. I tillegg til alder og sykehistorie er det rapportert en høyere andel alvorlige tilfeller hos menn (22/28 [79 %]). Hvorvidt dette har sammenheng med kjønnsforskjeller i vaksineeksponering, i forekomsten av risikofaktorer eller i immunsystemets evne til å kontrollere vaksineviruset, er fortsatt ukjent. Siden de samme risikofaktorene kan være til stede hos kvinner, kunne PRAC derfor ikke konkludere med noen forskjell i risiko.

De undersøkte tilfellene viste et mønster av chikungunya-lignende bivirkninger og alvorlig reaktogenisitet med nedsatt allmennhelse, fall, forverring av kroniske medisinske tilstander, hjertehendelser og nevrologiske hendelser, som i 18 tilfeller medførte sykehusinnleggelse og i tre tilfeller døden. I de fleste alvorlige tilfellene ble hendelsene enten vurdert som relatert til Ixchiq, eller et mulig forhold kunne ikke utelukkes. Årsakssammenhengen ble vurdert som sannsynlig for et tilfelle med dødelig utfall hos en 84 år gammel mann med viral encefalitt og akutt nyresvikt etter å ha fått Ixchiq. Dette tilfellet ble ansett som godt dokumentert siden PCR og sekvensering validerte forekomsten av vaksinstammen i både blod og CSF. Basert på dette tilfellet, og med tanke på den bredere konteksten med levende, svekkede vaksiner, som har vært forbundet med sjeldne, men biologisk plausible nevrotropiske bivirkninger som encefalitt eller meningitt, konkluderte PRAC med at det er berettiget å inkludere encefalitt i punkt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen for Ixchiq. Dette tilfellet av encefalitt med dødelig utfall og et ytterligere tilfelle av aseptisk meningitt reiste spørsmålet om en utilstrekkelig svekking eller reversering til virulens av vaksineviruset. PRAC bemerket imidlertid at risikoen for reversering til virulens anses som lav på grunn av svekkelsesmetodens art, som har vist genetisk stabilitet. Det var heller ingen indikasjon på at de observerte tilfellene kunne knyttes til kvalitetsrelaterte mangler eller avvik.

Samlet sett er det en del datausikkerhet med sikkerhetsvurderingen etter markedsføring beskrevet ovenfor. De fleste alvorlige bivirkningene oppsto hos pasienter med flere komorbiditeter, noe som gjør det vanskelig å skille mellom vaksinerelaterte bivirkninger og bivirkninger som skyldes andre faktorer. På La Réunion var det dessuten generelt vanskelig å skille mellom vaksineviruset og villtypeviruset hos personer som rapporterte chikungunyalignende hendelser, ettersom ikke alle tilfellene inneholdt informasjon om CHIKV-stammespesifikk testing. Det er også en viss usikkerhet knyttet til eksponeringsestimatene for vaksinen, og mangelen på detaljert stratifisering av disse tallene gjorde det vanskelig å beregne den nøyaktige frekvensen av alvorlige bivirkninger. Til slutt bidrar begrensningene av passiv legemiddelovervåking, for eksempel underrapportering, ytterligere til usikkerheten.

I tillegg til begrensningene knyttet til sikkerhetsdataene etter markedsføring ble nytte-risiko-vurderingen komplisert av mangelen på kliniske effekt- eller nytte-data for Ixchiq, noe som gjenstår å få bekreftet gjennom de planlagte studiene etter markedsføringstillatelse. I en kommende periodisk sikkerhetsoppdateringsrapport (PSUR), innen et år, blir innehaver av markedsføringstillatelsen bedt om å presentere en risiko-nytte-analyse, ved hjelp av en validert metode, for forskjellige scenarioer som tar hensyn til alder og epidemiologiske forhold.

Ved starten av denne gjennomgangen vurderte PRAC at det, med tanke på alvorlighetsgraden av de observerte hendelsene og de begrensede sikkerhetsdataene i populasjonen fra 65 år, var hensiktsmessig midlertidig å begrense eksponeringen for vaksinasjon med Ixchiq i denne aldersgruppen. Etter en grundig gjennomgang av tilgjengelige data vurderte imidlertid PRAC at denne populasjonen ikke bør utelukkes fra vaksinasjon. Eldre personer har økt risiko for alvorlig eller komplisert chikungunya-sykdom som følge av CHIKV-infeksjon av villtype, og det er derfor mer sannsynlig at de vil ha nytte av vaksinasjon. I tillegg tyder dataene på at risikoen for alvorlige bivirkninger varierer med alder og individuell sykehistorie, i stedet for å være jevnt fordelt i den eldre befolkningen. Bruk av Ixchiq bør derfor vurderes nøye av helsepersonell i hvert enkelt tilfelle, uavhengig av alder. Ettersom nytten med vaksinen veier tyngre enn risikoen, konkluderte PRAC med at den midlertidige kontraindikasjonen for personer fra 65 år bør fjernes (preparatomtalens punkt 4.1 og 4.3).

Det er viktig å understreke at det ikke kan utelukkes at alvorlige bivirkninger kan forekomme hos yngre voksne med underliggende komorbiditet. Slike tilfeller var tilgjengelige i dataene etter markedsføring. Datagrunnlaget anses imidlertid for å være begrenset. Sikkerheten hos personer i alderen 12–64 år med kliniske tilstander forbundet med nedsatt eller dysregulert immunrespons bør derfor overvåkes i de ytterligere legemiddelovervåkingsaktivitetene som for øyeblikket er planlagt (studie av sikkerhet etter markedsføringstillatelse VLA1553-401 og prospektiv sikkerhetskohortstudie VLA1553-406). De samme studiene bør brukes til å karakterisere sikkerheten til Ixchiq ytterligere hos personer i alderen 65 år og eldre med kroniske tilstander. Med dette målet er innehaver av markedsføringstillatelsen pålagt å sende inn mulighetsvurderingsrapporter.

I lys av de alvorlige reaksjonene som ble observert og den begrensede informasjonen om risikoen hos yngre voksne med underliggende kroniske og/eller ukontrollerte medisinske tilstander, konkluderte PRAC med at Ixchiq, for alle personer, bare bør gis når det er en betydelig risiko for å få chikungunya-infeksjon, og etter nøye vurdering av den potensielle risikoen og nytten. Produktinformasjonen bør oppdateres tilsvarende (preparatomtalens punkt 4.4). Videre bør produktinformasjonen inneholde informasjon om alvorlige reaksjoner rapportert hos eldre og hos personer med flere kroniske eller ukontrollerte tilstander (preparatomtalens punkt 4.4 og 4.8). Følgende bivirkninger, med respektive frekvenser, bør legges til i produktinformasjonen: encefalopati, encefalitt, aseptisk meningitt, forvirringstilstand, synkope, trombocytopeni, sykdomsfølelse og nedsatt appetitt (preparatomtalens punkt 4.8). Siden PRAC også bemerket tilfeller av bruk av Ixchiq hos personer med immunsvikt eller nedsatt immunforsvar, ble det til slutt anbefalt å klargjøre ordlyden i

kontraindikasjonen for disse personene (preparatomtalens punkt 4.3). Generelt anses disse endringene i produktinformasjonen som tilstrekkelige til å informere helsepersonell slik at det vil foreta en grundig vurdering av forventet nytte og potensiell risiko før vaksinasjon, idet det tas hensyn til personens egenskaper, herunder sykehistorie, komorbiditeter, samtidig medisiner, risiko for CHIKV-infeksjon og risikoen for komplikasjoner som følge av chikungunya sykdom. Som det nå står i preparatomtalens punkt 4.1, skal denne vaksinen brukes i samsvar med offisielle anbefalinger. Det skal sendes ut et kjære helsepersonell-brev.

I tillegg til endringene i produktinformasjonen anses det ikke som nødvendig med ytterligere risikobegrensende tiltak. Som en del av de rutinemessige legemiddelovervåkingsaktivitetene bør innehaver av markedsføringstillatelsen omfatte detaljerte vurderinger av hendelser med trombotisk mikroangiopati, nevrotropiske bivirkninger, nedsatt nyrefunksjon og trombocytopeni i de kommende PSUR-ene, der årsakssammenheng, tidssammenheng og potensielle underliggende risikofaktorer tas opp. I tillegg bør innehaver av markedsføringstillatelsen snakke om vaksineadministrering til personer med nedsatt immunforsvar.

Begrunnelser for PRACs anbefaling

Begrunnelsene er følgende:

- PRAC har vurdert framgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Ixchiq.
- PRAC gjennomgikk alle tilgjengelige data. Dette omfattet data fra innehaveren av markedsføringstillatelsen samt bivirkningene i EudraVigilance rapportert etter bruk av Ixchiq.
- PRAC identifiserte flere bekymringsfulle tilfeller, deriblant tre tilfeller med dødelig utfall. PRAC bemerket at flertallet av de alvorlige tilfellene gjaldt personer i alderen 65 år og eldre og personer med flere underliggende kroniske og/eller ukontrollerte medisinske tilstander.
- PRAC var av den oppfatning at en høyere risiko for alvorlige bivirkninger hos eldre voksne kan være relatert til dårligere vaksinevirusreplikasjonskontroll på grunn av immunosenescens (nedsatt funksjon av immunsystemet ved framskreden alder) og eksisterende tilstander med nedsatt immunforsvar.
- PRAC mente at eldre sannsynligvis vil ha større nytte av vaksinasjon, siden denne gruppen har økt risiko for sykehusinnleggelse og død som følge av alvorlig chikungunya-infeksjon. Ettersom nytten med vaksinen veier tyngre enn risikoen, konkluderte PRAC derfor med at Ixchiq kan gis til personer over 65 år. Den midlertidige kontraindikasjonen for personer over 65 år bør derfor oppheves.
- PRAC mente at informasjonen om risikoen for alvorlige bivirkninger hos yngre voksne (under 65 år) med underliggende medisinske tilstander foreløpig er begrenset.
- I lys av de alvorlige reaksjonene som ble observert og den begrensede informasjonen om risikoen hos yngre voksne med flere underliggende kroniske og/eller ukontrollerte medisinske tilstander, konkluderte PRAC med at Ixchiq, for alle personer, bare bør gis når det er en betydelig risiko for å få chikungunyainfeksjon, og etter nøye vurdering av den potensielle risikoen og nytten.
- PRAC bemerket også tilfeller av bruk av Ixchiq hos personer med immunsvikt eller nedsatt immunforsvar, og anbefalte at ordlyden i kontraindikasjonen for disse personene tydeliggjøres.

- I tillegg mente PRAC at produktinformasjonen for Ixchiq bør gjenspeile den nåværende kunnskapen om forekomst av disse alvorlige bivirkningene, herunder forekomsten av encefalitt.

Basert på det ovennevnte vurderte komiteen at nytte–risiko-forholdet for Ixchiq forblir gunstig avhengig av de avtalte endringene av produktinformasjonen.

Komiteen anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene for Ixchiq.

CHMPs uttalelse

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

CHMP vurderer følgelig at nytte–risiko-forholdet for Ixchiq fortsatt er gunstig avhengig av endringene i produktinformasjonen beskrevet ovenfor.

CHMP anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene for Ixchiq.