

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Ixchiq é uma vacina viva atenuada contra o Chikungunya. Contém a estirpe viva atenuada do CHIKV  $\Delta$ 5nsP3 do genótipo ECSA/IOL. O mecanismo exato de proteção contra a infeção e/ou doença pelo vírus Chikungunya (CHIKV) não foi determinado. No entanto, Ixchiq provoca anticorpos neutralizantes contra o CHIKV que têm um papel importante na proteção contra a infeção e/ou doença por CHIKV.

A 28 de junho de 2024, foi concedida a Ixchiq uma autorização de introdução no mercado da UE para a imunização ativa para a prevenção da doença causada pelo CHIKV em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, com extensão a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos em 28 de março de 2025. A capacidade da vacina para prevenir a doença devido ao CHIKV foi inferida a partir de resultados de imunogenicidade de três ensaios clínicos (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) utilizando um parâmetro de avaliação de substituição serológica e demonstrando que uma dose única induz respostas robustas de anticorpos neutralizantes específicos do CHIKV. Nomeadamente, a eficácia clínica e a eficácia da vacinação com Ixchiq ainda não foram quantificadas.

De acordo com o titular da AIM, em 13 de maio de 2025, estima-se que tenham sido administradas 37 917 doses na Reunião, França continental (incluindo departamentos ultramarinos), noutros países da UE, nos Estados Unidos e no Canadá. Entre estes, o titular da AIM estimou que 43 % (16 236 doses) foram administradas a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

Desde janeiro de 2025, um grande surto de Chikungunya tem vindo a afetar os departamentos ultramarinos franceses da União Europeia (UE), o que levou a uma campanha de vacinação dirigida a indivíduos com mais de 65 anos de idade com comorbilidades em risco de doença grave.

Posteriormente, a campanha foi alargada de modo a incluir todos os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. A partir de 25 de abril de 2025, foram notificados mais de 44 000 casos confirmados da doença causada pelo vírus Chikungunya a partir dos territórios ultramarinos franceses da Reunião, incluindo pelo menos 9 casos fatais<sup>2</sup>.

Em 28 de abril de 2025, o titular da AIM notificou à EMA 2 casos graves na sequência da vacinação com Ixchiq através de um sinal de atenção especial (*emerging safety issue*). Em 29 de abril de 2025, foi iniciado um procedimento de sinalização de acontecimentos adversos (AA) que exigiram hospitalização em doentes idosos.

A partir de 30 de abril de 2025, foram notificados 15 casos de AA graves após a vacinação com Ixchiq pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM), tanto dentro como fora da UE. Dos 9 casos graves notificados pela UE, 4 ocorreram em pessoas com mais de 80 anos com múltiplas comorbilidades subjacentes e que necessitaram de hospitalização. Dois (2) destes casos envolveram complicações neurológicas graves em indivíduos com 84 anos de idade, o que, num caso, levou à morte, enquanto o outro doente estava a recuperar no hospital. Em ambos os indivíduos, a estirpe vacinal do vírus Chikungunya foi detetada em fluidos corporais através do método de reação em cadeia da polimerase (PCR). Consequentemente, a autoridade de saúde pública francesa (*Haute Autorité de Santé*) recomendou uma suspensão temporária da vacinação com Ixchiq para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos até à conclusão das investigações necessárias<sup>3</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA), os 6 casos notificados incluíam AA graves neurológicos ou cardíacos após a vacinação em viajantes com idade igual ou superior a 67 anos (fonte: Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos de Vacinas [*Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*])<sup>4</sup>. Cinco (5) destes indivíduos foram hospitalizados e todos se recuperaram. Todos os 6 doentes tinham comorbilidades existentes. Embora não tenha sido possível determinar a causalidade pelo titular da AIM, a associação da vacinação com os AAG foi avaliada como plausível por, pelo menos, um perito em Avaliação da Segurança da Imunização Clínica (CISA). Por este motivo, na sua reunião de 16 de abril, o Comité Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) dos Centros de Controlo e Prevenção das Doenças

(CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) recomendou precaução na vacinação de pessoas com mais de 65 anos, dependendo do risco de exposição<sup>5</sup>. Posteriormente, em maio, a Autoridade dos Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) dos EUA e o CDC emitiram conjuntamente uma comunicação de segurança recomendando uma pausa na utilização da vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos<sup>6</sup>.

Em 5 de maio de 2025, a Comissão Europeia (CE) desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco de Ixchiq e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas. Além disso, a CE solicitou à Agência/PRAC que emitisse o seu parecer, o mais rapidamente possível, quanto à necessidade de medidas temporárias para garantir a utilização segura e eficaz deste medicamento.

Em 7 de maio de 2025, o PRAC recomendou como medida temporária que Ixchiq fosse contraindicado em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos enquanto a revisão estivesse em curso e fosse realizada uma avaliação exaustiva de todos os dados disponíveis<sup>7</sup>.

O PRAC considerou todos os dados disponíveis, incluindo os dados fornecidos pelo titular da AIM, bem como a análise da EudraVigilance de todos os relatórios de casos associados a Ixchiq. Apresenta-se de seguida um resumo das informações mais relevantes.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

O PRAC analisou os dados de segurança emergentes relativos a Ixchiq, que incluíam dados de segurança pós-comercialização. Não foram identificados novos dados de segurança não clínicos ou clínicos. Além disso, não foram disponibilizados dados sobre a eficácia clínica ou a efetividade no contexto da revisão.

Os novos dados de segurança pós-comercialização indicam um risco aumentado de reações adversas graves em indivíduos idosos (22 em 28 casos graves [79 %] notificados em indivíduos com idade  $\geq$  65 anos) e em indivíduos com, pelo menos, uma doença crónica e/ou não controlada subjacente. Em vinte e seis (26) dos 28 casos (93 %), os doentes apresentavam comorbilidades. Dois (2) casos não tinham historial clínico notificado. Dos 26 casos com comorbilidades, 23 doentes apresentavam múltiplas comorbilidades, na sua maioria doenças crónicas, como hipertensão, diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares. O PRAC considerou que o risco mais elevado de reações adversas graves em adultos mais velhos é provavelmente um resultado de um controlo imunológico mais fraco da replicação do vírus vacinal devido à imunossenescência (redução da função do sistema imunitário em idades avançadas) e/ou a outras condições imunocomprometedoras pré-existentes. Foram feitas observações semelhantes com outras vacinas vivas atenuadas. No entanto, em termos de comorbilidades predisponentes ou comedições notificadas, o PRAC não conseguiu identificar um padrão óbvio que colocasse os indivíduos em maior risco de sofrerem reações adversas após a vacinação. Para além da idade e do historial clínico, foi notificada uma percentagem mais elevada de casos graves em homens (22/28 [79 %]). Desconhece-se se isto está relacionado com diferenças de género na exposição à vacina, na prevalência de fatores de risco ou na capacidade do sistema imunitário de controlar o vírus da vacina. Por conseguinte, uma vez que os mesmos fatores de risco podem estar presentes em mulheres, o PRAC não pôde concluir qualquer distinção de risco.

Os casos revistos mostraram um padrão de reações adversas do tipo Chikungunya e reatogenicidade grave com deterioração geral da saúde, quedas, exacerbação de doenças crónicas, acontecimentos cardíacos e acontecimentos neurológicos, que, em 18 casos, envolveram hospitalização e, em 3 casos, morte. Na maioria dos casos graves, os acontecimentos foram considerados relacionados com Ixchiq,

ou não foi possível excluir uma eventual relação. É importante notar que a causalidade foi avaliada como provável para um caso fatal de um homem de 84 anos com encefalite viral e insuficiência renal aguda após receber Ixchiq. Este caso foi considerado bem documentado, uma vez que a PCR e a sequenciação validaram a presença da estirpe vacinal tanto no sangue como no LCR. Com base neste caso, e tendo em conta o contexto mais amplo das vacinas vivas atenuadas, que foram associadas a acontecimentos adversos neurotrópicos raros, mas biologicamente plausíveis, como encefalite ou meningite, o PRAC concluiu que se justifica a inclusão da encefalite nas secções 4.4 e 4.8 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Ixchiq. Este caso de encefalite fatal e um caso adicional de meningite asséptica levantaram a questão da insuficiente atenuação ou reversão à virulência do vírus da vacina. No entanto, o PRAC observou que o risco de reversão à virulência é considerado baixo devido à natureza do método de atenuação, que demonstrou estabilidade genética. Além disso, não houve qualquer indicação de que os casos observados pudessem estar associados a deficiências ou desvios relacionados com a qualidade.

De um modo geral, existem algumas incertezas em termos de dados com a avaliação de segurança pós-comercialização descrita acima. A maioria dos AA graves ocorreram em doentes com múltiplas comorbilidades, o que complica a diferenciação entre as reações adversas relacionadas com a vacina e as resultantes de outros fatores. Além disso, na Reunião, a diferenciação entre o vírus da vacina e o vírus do tipo selvagem em indivíduos que notificaram acontecimentos do tipo Chikungunya foi, de um modo geral, difícil, uma vez que nem todos os casos incluíram informações sobre testes específicos da estirpe do CHIKV. Existe também alguma incerteza quanto às estimativas de exposição à vacina, e a falta de estratificação detalhada destes números dificultou cálculos precisos da taxa de AA graves. Por último, as limitações da farmacovigilância passiva, como a subnotificação, contribuem ainda mais para a incerteza.

Para além das limitações relacionadas com os dados de segurança pós-comercialização, a avaliação benefício-risco foi complicada pela ausência de dados sobre a eficácia clínica ou a efetividade para Ixchiq, que ainda não foram confirmados através dos estudos pós-autorização previstos. Num próximo relatório periódico de segurança (RPS), no prazo de um ano, é solicitado ao titular da AIM que apresente uma análise benefício-risco, utilizando uma metodologia validada, para diferentes cenários, tendo em conta a idade e os contextos epidemiológicos.

No início da presente revisão, o PRAC considerou que, tendo em conta a gravidade dos acontecimentos observados e os dados de segurança limitados na população com idade igual ou superior a 65 anos, era adequado limitar temporariamente a exposição à vacinação com Ixchiq neste grupo etário. No entanto, na sequência de uma análise exaustiva dos dados disponíveis, o PRAC considerou que esta população não deveria ser excluída da vacinação. Os indivíduos idosos apresentam um risco aumentado de doença provocada pelo Chikungunya grave ou complicada causada pela infeção por CHIKV de tipo selvagem e, por conseguinte, têm maior probabilidade de beneficiar da vacinação. Além disso, os dados sugerem que o risco de reações adversas graves varia com a idade e o historial clínico individual, em vez de se distribuir uniformemente pela população idosa. Por conseguinte, a utilização de Ixchiq deve ser cuidadosamente avaliada pelos profissionais de saúde numa base individual, independentemente da idade. Uma vez que os benefícios da vacina são superiores aos riscos, o PRAC concluiu que a contra-indicação temporária para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos deve ser eliminada (secções 4.1 e 4.3 do RCM).

É importante salientar que não se pode excluir a possibilidade de ocorrência de reações adversas graves em adultos mais jovens com comorbilidades subjacentes. Esses casos estavam disponíveis nos dados pós-comercialização. No entanto, os dados são considerados limitados. Assim, a segurança em indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 64 anos com condições clínicas associadas a respostas imunitárias comprometidas ou desreguladas deve ser monitorizada nas atividades de farmacovigilância adicionais atualmente previstas (estudo de segurança pós-autorização VLA1553-401

e estudo prospetivo da coorte de segurança VLA1553-406). Os mesmos estudos devem ser utilizados para caracterizar melhor a segurança de Ixchiq em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos com doenças crónicas. Com este objetivo, o titular da AIM deve apresentar relatórios de avaliação da viabilidade.

Tendo em conta as reações graves observadas e as informações limitadas sobre o risco em adultos mais jovens com doenças crónicas e/ou não controladas subjacentes, o PRAC concluiu que, para todas os indivíduos, Ixchiq só deve ser administrado quando existir um risco significativo de contrair a infeção por Chikungunya e após uma análise cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios. A informação do medicamento deve ser atualizada em conformidade (secção 4.4 do RCM). Além disso, a informação do medicamento deve incluir informações sobre as reações graves notificadas em idosos e em indivíduos com múltiplas doenças crónicas ou não controladas (secções 4.4 e 4.8 do RCM). As seguintes reações adversas, com as respetivas frequências, devem ser adicionadas à informação do medicamento: encefalopatia, encefalite, meningite asséptica, estado confusional, síncope, trombocitopenia, mal-estar e diminuição do apetite (secção 4.8 do RCM). Por último, uma vez que o PRAC também observou casos de utilização de Ixchiq em indivíduos imunodeficientes ou imunossuprimidos, recomendou-se clarificar a redação da contra-indicação nestes indivíduos (secção 4.3 do RCM). De um modo geral, estas alterações à informação do medicamento são consideradas suficientes para informar o profissional de saúde a realizar uma avaliação cuidadosa dos benefícios esperados e dos potenciais riscos antes da vacinação, tendo em conta as características do indivíduo, incluindo o historial clínico, as comorbilidades, a comedicação, o risco de infeção por CHIKV e o risco de complicações da doença causada pelo vírus Chikungunya. Tal como atualmente indicado na secção 4.1 do RCM, a utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais. Será distribuída uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS).

Para além das alterações à informação do medicamento, não são consideradas necessárias medidas adicionais de minimização do risco. No âmbito das atividades de farmacovigilância de rotina, o titular da AIM deve incluir avaliações detalhadas dos acontecimentos de microangiopatia trombótica, acontecimentos adversos neurotrópicos, compromisso renal e trombocitopenia nos próximos RPS, abordando a causalidade, a relação temporal e os potenciais fatores de risco subjacentes. Além disso, o titular da AIM deve discutir a administração de vacinas a indivíduos imunocomprometidos.

### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para Ixchiq.
- O PRAC analisou todos os dados disponíveis. Tal incluiu dados fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado, bem como as reações adversas na EudraVigilance notificadas na sequência da utilização de Ixchiq.
- O PRAC identificou vários casos que suscitam preocupação, incluindo três casos fatais. O PRAC observou que a maioria dos casos graves dizia respeito a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e a indivíduos com múltiplas doenças crónicas e/ou não controladas subjacentes.
- O PRAC considerou que um risco mais elevado de reações adversas graves em adultos mais velhos pode estar relacionado com o controlo mais fraco da replicação do vírus vacinal devido à imunossenescência (redução da função do sistema imunitário em idades avançadas) e a condições imunocomprometedoras pré-existentes.

- O PRAC considerou que os indivíduos idosos têm maior probabilidade de beneficiar da vacinação, uma vez que esta população está em risco aumentado de hospitalização e de morte devido a uma infecção grave por Chikungunya. Por conseguinte, uma vez que os benefícios da vacina são superiores aos riscos, o PRAC concluiu que Ixchiq pode ser administrado a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Consequentemente, a contra-indicação temporária para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos deve ser levantada.
- O PRAC considerou que as informações sobre o risco de reações adversas graves em adultos mais jovens (com menos de 65 anos) com doenças subjacentes são atualmente limitadas.
- Tendo em conta as reações graves observadas e as informações limitadas sobre o risco em adultos mais jovens com múltiplas doenças crónicas e/ou não controladas subjacentes, o PRAC concluiu que, para todas os indivíduos, Ixchiq só deve ser administrado quando existir um risco significativo de contrair a infecção por Chikungunya e após uma análise cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.
- O PRAC também observou casos de utilização de Ixchiq em indivíduos imunodeficientes ou imunossuprimidos e recomendou que a redação da contra-indicação nestes indivíduos fosse clarificada.
- Além disso, o PRAC considerou que a informação do medicamento de Ixchiq deveria refletir o conhecimento atual sobre a ocorrência destas reações adversas graves, incluindo a ocorrência de encefalite.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco de Ixchiq permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Ixchiq.

### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Ixchiq permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Ixchiq.