

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Ixchiq är ett levande försvagat vaccin mot chikungunya. Det innehåller den levande försvagade CHIKV Δ5nsP3-stammen av genotypen ECSA/IOL. Den exakta skyddsmekanismen mot infektion och/eller sjukdom med chikungunyavirus (CHIKV) har inte fastställts. Ixchiq framkallar dock neutraliserande antikroppar mot CHIKV som har en viktig roll inom skyddet mot infektion och/eller sjukdom med CHIKV.

Den 28 juni 2024 beviljades Ixchiq ett godkännande för försäljning i EU för aktiv immunisering för att förebygga sjukdom orsakad av CHIKV hos personer som är 18 år och äldre, med utvidgning den 28 mars 2025 till ungdomar som är 12 år eller äldre. Vaccinets förmåga att förebygga sjukdom orsakad av CHIKV härleds ur immunogenicitetsresultaten från tre kliniska prövningar (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-32) som använde ett serologiskt surrogat-effektmått och visade att en enda dos inducerar robusta CHIKV-specifika neutraliserande antikroppssvar. Den kliniska effekten och effektiviteten av vaccinering med Ixchiq måste dock fortfarande kvantifieras.

Enligt innehavaren av godkännande för försäljning hade den 13 maj 2025 uppskattningsvis 37 917 doser administrerats i La Réunion, på det franska fastlandet (inräknat utomeuropeiska departement), i andra EU-länder, Förenta staterna och Kanada. Bland dessa uppskattade innehavaren av godkännande för försäljning att 43 procent (16 236 doser) administrerades till personer över 65 år.

Sedan januari 2025 har ett stort utbrott av chikungunya drabbat EU:s franska utomeuropeiska departement, vilket har föranlett en vaccinationskampanj riktad till personer över 65 år som har samsjukligheter och riskerar att få svår sjukdom. Kampanjen utökades senare till att omfatta alla personer i åldern 18 år och äldre. Den 25 april 2025 hade över 44 000 bekräftade fall av chikungunya rapporterats från de franska utomeuropeiska territorierna La Réunion, däribland minst 9 dödsfall².

Den 28 april 2025 rapporterade innehavaren av godkännande för försäljning två allvarliga fall efter vaccinering med Ixchiq i en anmälan om ett nytt säkerhetsproblem till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Den 29 april 2025 inleddes ett signalförfarande om biverkningar som kräver inläggning av äldre patienter på sjukhus.

Den 30 april 2025 hade 15 fall av allvarliga biverkningar efter vaccinering med Ixchiq rapporterats av innehavaren av godkännandet för försäljning både inom och utanför EU. Av de nio allvarliga fall som rapporterades från EU inträffade fyra hos personer över 80 år som hade multipla underliggande samsjukligheter och som behövde läggas in på sjukhus. Två (2) av dessa fall rörde allvarliga neurologiska komplikationer hos personer som var över 84 år gamla, varav den ena avled och den andra återhämtade sig på sjukhus. Hos båda personerna upptäcktes vaccinstammen av chikungunyaviruset i kroppsvätskor genom PCR-metoden (polymeraskedjereaktion). Till följd av detta rekommenderade den franska folkhälsomyndigheten (*Haute Autorité de Santé*) att vaccineringen med Ixchiq skulle tillfälligt upphävas för personer som var 65 år och äldre till dess att nödvändiga undersökningar slutförts³. De sex rapporterade fallen i Förenta staterna (USA) bestod av allvarliga neurologiska eller kardiologiska biverkningar efter vaccinering av resenärer som var 67 år och äldre (källa: Systemet för rapportering av vaccinbiverkningar [VAERS])⁴. Fem (5) av dessa personer lades in på sjukhus och alla återhämtade sig. Samtliga sex patienter hade befintliga samsjukligheter. Även om innehavaren av godkännande för försäljning inte kunde bestämma orsakssambandet, bedömde minst en expert på klinisk säkerhetsbedömning (CISA) sambandet mellan vaccinering och de allvarliga biverkningarna som rimligt. Vid sitt möte den 16 april rekommenderade därför ACIP-kommittén (Advisory Committee on Immunization Practices) vid USA:s Centers for Disease Control and Prevention (CDC) försiktighet vid vaccinering av personer över 65 år beroende på exponeringsrisken⁵. Senare i maj utfärdade US Food and Drug Administration (FDA) och CDC ett gemensamt säkerhetsmeddelande med en rekommendation om paus i användningen av vaccinet för personer som är 60 år eller äldre⁶.

Den 5 maj 2025 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av säkerhetsövervakningsdata och uppmanade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att bedöma de ovanstående betänkligheternas påverkan på nytta-riskförhållandet för Ixchiq samt utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att EMA/PRAC snarast möjligt avger sitt yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder är nödvändiga för att garantera en säker och effektiv användning av detta läkemedel.

Den 7 maj 2025 rekommenderade PRAC som tillfällig åtgärd att Ixchiq bör vara kontraindicerat hos personer som är 65 år eller äldre medan granskningen pågick, och en grundlig bedömning gjordes av alla tillgängliga data⁷.

PRAC har beaktat alla tillgängliga data, inräknat de data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning samt EudraVigilance-analysen av alla fallrapporter i samband med Ixchiq. En sammanfattning av den mest relevanta informationen finns nedan.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC granskade de nya säkerhetsuppgifterna för Ixchiq, i vilka ingick säkerhetsdata efter godkännande för försäljning. Inga nya icke-kliniska eller kliniska säkerhetsdata identifierades. Dessutom har inga data om klinisk effekt eller effektivitet blivit tillgängliga i samband med granskningen.

De nya säkerhetsuppgifterna efter godkännande för försäljning visar på en ökad risk för allvarliga biverkningar hos äldre personer (22 av 28 allvarliga fall [79 procent] som rapporterades hos personer ≥ 65 år) och hos personer med minst ett underliggande kroniskt och/eller okontrollerat medicinskt tillstånd. I tjugosex (26) av 28 fall (93 procent) hade patienterna samsjukligheter. I två (2) fall rapporterades ingen sjukdomshistoria. Av de 26 fallen med samsjukligheter hade 23 patienter multipla samsjukligheter, främst kroniska tillstånd såsom hypertoni, diabetes mellitus och kardiovaskulär sjukdom. PRAC ansåg att den högre risken för allvarliga biverkningar hos äldre vuxna sannolikt är ett resultat av sämre immunologisk kontroll av replikationen av vaccinvirus på grund av åldersberoende immunsuppression (nedsatt funktion hos immunsystemet vid hög ålder) och/eller andra befintliga immunnedsättande tillstånd. Liknande observationer har gjorts med andra levande försvagade vacciner. Vad gäller rapporterade predisponerande samsjukligheter eller sammedicineringar kunde PRAC dock inte identifiera något uppenbart mönster som skulle utsätta enskilda personer för högre risk att drabbas av biverkningar efter vaccinering. Utöver ålder och sjukdomshistoria har en högre andel allvarliga fall rapporterats hos män (22/28 [79 procent]). Huruvida detta har samband med könsskillnader i exponering för vaccinet, vad gäller prevalensen av riskfaktorer eller immunsystemets förmåga att kontrollera vaccinviruset, är fortfarande okänt. Eftersom samma riskfaktorer kan förekomma hos kvinnor kunde PRAC därför inte dra någon slutsats om riskskillnader.

De granskade fallen visade ett mönster av chikungunya-liknande biverkningar och svår reaktogenitet med allmän hälsoförsämring, fallolyckor, försämring av kroniska medicinska tillstånd, hjärtbiverkningar och neurologiska biverkningar, som i 18 fall innefattade inläggning på sjukhus, samt 3 dödsfall. I de flesta allvarliga fall ansågs händelserna antingen ha samband med Ixchiq, eller så kunde ett eventuellt samband inte uteslutas. Det bör noteras att orsakssambandet bedömdes som sannolikt i ett fall med dödlig utgång för en 84-årig man med viral encefalit och akut njursvikt efter att ha fått Ixchiq. Detta fall ansågs vara väldokumenterat eftersom PCR och sekvensering validerade förekomsten av vaccinstammen i både blod och cerebrospinalvätska. På grundval av detta fall och med tanke på det bredare sammanhanget med levande försvagade vacciner som har förknippats med sällsynta men biologiskt sannolika neuroropa biverkningar såsom encefalit eller meningit, drog PRAC slutsatsen att det är motiverat att ta med encefalit i avsnitten 4.4 och 4.8 i produktresumén för Ixchiq. Detta fall av

dödlig encefalit och ytterligare ett fall av aseptisk meningit väckte frågan om vaccinviruset är otillräckligt försvagat eller har återgått till virulens. PRAC noterade dock att risken för återgång till virulens anses vara låg på grund av den typ av försvagningsmetod som har uppvisat genetisk stabilitet. Det fanns heller ingen indikation på att de observerade fallen kan förknippas med kvalitetsrelaterade brister eller avvikelser.

Totalt sett råder viss osäkerhet kring uppgifterna i den säkerhetsbedömning efter godkännande för försäljning som beskrivs ovan. De allvarligaste biverkningarna inträffade hos patienter med flera samsjukligheter, vilket försvårade åtskillnaden mellan vaccinrelaterade biverkningar och biverkningar till följd av andra faktorer. I La Réunion var det även på det hela taget svårt att skilja mellan vaccinviruset och vildtypsviruset hos personer som rapporterade chikungunya-liknande biverkningar, eftersom inte samtliga fall innehöll information om stamspecifik testning av CHIKV. Viss osäkerhet råder även när det gäller uppskattad exponering för vaccinet, och avsaknaden av en utförlig stratifiering av dessa antal förhindrade exakta och seriösa beräkningar av biverkningsfrekvens. Till osäkerheten bidrar slutligen även begränsningarna i den passiva säkerhetsövervakningen, såsom underrapportering.

Utöver begränsningarna i samband med säkerhetsuppgifterna efter godkännande för försäljning, komplicerades bedömningen av nytta-riskförhållandet av avsaknaden av data om klinisk effekt eller effektivitet för Ixchiq, som fortfarande måste bekräftas genom de planerade studierna efter godkännande för försäljning. I en kommande periodisk säkerhetsrapport (PSUR), inom ett år, ombeds innehavaren av godkännande för försäljning att lägga fram en risk-nyttaanalys med hjälp av en validerad metod för olika scenarier med beaktande av ålder och epidemiologiska förhållanden.

I början av denna översyn ansåg PRAC, med tanke på de observerade biverkningarnas allvar och de begränsade säkerhetsuppgifterna hos dem som är 65 år och äldre, att exponeringen för vaccinering med Ixchiq bör tillfälligt begränsas i denna åldersgrupp. Efter en grundlig granskning av de tillgängliga uppgifterna fann dock PRAC att denna population inte bör uteslutas från vaccinering. Äldre personer löper ökad risk för svår eller komplicerad chikungunyasjukdom av CHIKV-vildtypsinfektion och drar därför mer troligt nytta av vaccinering. Dessutom tyder uppgifterna på att risken för allvarliga biverkningar varierar med åldern och individuell sjukdomshistoria, snarare än att vara jämnt fördelad över den äldre befolkningen. Användningen av Ixchiq bör därför utvärderas noggrant av hälso- och sjukvårdspersonalen på individuell basis oavsett ålder. Eftersom fördelarna med vaccinet är större än riskerna drog PRAC slutsatsen att den tillfälliga kontraindikationen för personer som är 65 år eller äldre bör tas bort (avsnitt 4.1 och 4.3 i produktresumén).

Det kan till exempel inte uteslutas att allvarliga biverkningar kan inträffa hos yngre vuxna med underliggande samsjukligheter. Sådana fall var tillgängliga i uppgifterna efter utsläppandet på marknaden. Uppgifterna anses dock vara begränsade. Säkerheten hos personer i åldern 12–64 år med kliniska tillstånd förknippade med nedsatta eller dysreglerade immunsvår ska därför övervakas i de för närvarande planerade ytterligare säkerhetsövervakningsaktiviteterna (säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts VLA1553-401 och prospektiv säkerhetskohortstudie VLA1553-406). Samma studier ska användas för att närmare beskriva säkerheten för Ixchiq hos personer från 65 års ålder med kroniska sjukdomar. I detta syfte är innehavaren av godkännande för försäljning skyldig att lämna in genomförbarhetsbedömningsrapporter.

Mot bakgrund av de allvarliga reaktioner som observerats och den begränsade informationen om risken hos yngre vuxna med underliggande kroniska och/eller okontrollerade medicinska tillstånd drog PRAC slutsatsen att Ixchiq, för alla personer, endast bör ges när det finns en betydande risk för att bli infekterad med chikungunya, och efter noggrant övervägande av de potentiella riskerna och fördelarna. Produktinformationen bör uppdateras i enlighet med detta (punkt 4.4 i produktresumén). Vidare ska produktinformationen innehålla information om de allvarliga reaktioner som rapporterats

hos äldre och hos personer med flera kroniska eller okontrollerade tillstånd (avsnitten 4.4 och 4.8 i produktresumén). Följande biverkningar, med respektive frekvenser, ska läggas till i produktinformationen: encefalopati, encefalit, aseptisk meningit, förvirringstillstånd, synkope, trombocytopeni, sjukdomskänsla och minskad aptit (avsnitt 4.8 i produktresumén). Slutligen, eftersom PRAC även noterade fall av användning av Ixchiq hos personer med nedsatt eller försvagat immunförsvar, rekommenderades det att ordalydelsen för kontraindikationen för dessa personer förtydligas (avsnitt 4.3 i produktresumén). På det hela taget anses dessa ändringar av produktinformationen räcka för att informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att noggrant utvärdera förväntade fördelar och potentiella risker före vaccinering, med beaktande av individens egenskaper, såsom sjukdomshistoria, samsjuklighet, sammedicinering, risken för CHIKV-infektion och risken för komplikationer av chikungunyajukdomen. Såsom anges i avsnitt 4.1 i produktresumén ska detta vaccin användas i enlighet med officiella rekommendationer. Ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal (DHPC) ska distribueras.

Utöver ändringarna i produktinformationen anses inga ytterligare åtgärder för riskminimering vara nödvändiga. Som en del av den rutinmässiga säkerhetsövervakningen ska innehavaren av godkännande för försäljning inkludera detaljerade bedömningar av trombotisk mikroangiopati, neuroropa biverkningar, nedsatt njurfunktion och trombocytopeni i de kommande periodiska säkerhetsrapporterna, som tar upp orsakssamband, tidsmässiga samband och potentiella underliggande riskfaktorer. Dessutom bör innehavaren av godkännande för försäljning diskutera vaccinering av personer med nedsatt immunförsvar.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Ixchiq.
- PRAC har granskat alla tillgängliga uppgifter. I detta ingick uppgifter från innehavaren av godkännande för försäljning, samt de biverkningar i EudraVigilance som rapporterades efter användning av Ixchiq.
- PRAC har identifierat flera fall som väcker oro, däribland tre dödsfall. PRAC noterade att de flesta av de allvarliga fallen gällde personer i åldern 65 år eller äldre och personer med flera underliggande kroniska och/eller okontrollerade medicinska tillstånd.
- PRAC ansåg att en högre risk för allvarliga biverkningar hos äldre vuxna kan vara relaterad till sämre kontroll av replikationen av vaccinvirus på grund av åldersberoende immunsuppression (nedsatt funktion hos immunsystemet vid hög ålder) och befintliga immunnedsättande tillstånd.
- PRAC fann att det är mer sannolikt att äldre personer har nytta av vaccinering eftersom denna population löper ökad risk för sjukhusinläggning och dödsfall på grund av svår chikungunyainfektion. Eftersom fördelarna med vaccinet är större än riskerna drog PRAC därför slutsatsen att Ixchiq kan ges till personer som är 65 år eller äldre. Den tillfälliga kontraindikationen för personer som är 65 år eller äldre bör därför tas bort.
- PRAC fann att informationen om risken för allvarliga biverkningar hos yngre vuxna (under 65 år) med underliggande medicinska tillstånd för närvarande är begränsad.
- Mot bakgrund av de allvarliga reaktioner som observerats och den begränsade informationen om risken hos yngre vuxna med flera underliggande kroniska och/eller okontrollerade medicinska tillstånd drog PRAC slutsatsen att Ixchiq, för alla personer, endast bör ges när det

finns en betydande risk för att bli infekterad med chikungunya, och efter noggrant övervägande av de potentiella riskerna och fördelarna.

- PRAC noterade även fall av användning av Ixchiq hos personer med nedsatt eller försvagat immunförsvar och rekommenderade att ordalydelsen i kontraindikationen för dessa personer bör förtydligas.
- PRAC ansåg dessutom att produktinformationen för Ixchiq bör återspegla den aktuella kunskapen om förekomsten av dessa allvarliga biverkningar, inbegripet förekomsten av encefalit.

Mot denna bakgrund anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Ixchiq är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Ixchiq ändras.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Ixchiq är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Ixchiq.