

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV-vacciner: EMA bekræfter, at der ikke er bevis for, at de forårsager CRPS eller POTS

Indberetningerne efter HPV-vaccination svarer til det forventede i denne aldersgruppe

Den 19. november afsluttede EMA sin gennemgang af rapporterne med dokumentationen for to syndromer hos unge kvinder, der vaccineres mod humant papillomavirus (HPV): refleksdystrofi, der også kaldes komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS), og postural ortostatisk takykardisyndrom (POTS). Disse vacciner anvendes til at beskytte mod livmoderhalskræft og andre HPV-relaterede kræftformer og forstadier til kræft. I overensstemmelse med sine oprindelige anbefalinger bekræftede EMA, at der ikke er dokumentation for en årsagssammenhæng mellem vaccinerne (Cervarix, Gardasil/Silgard og Gardasil 9) og CRPS eller POTS. Der er derfor ingen grund til at ændre den måde, vaccinerne anvendes på, eller ændre den nuværende produktinformation.

Refleksdystrofi (CRPS) er et kronisk smertesyndrom, der rammer et ben eller en arm, mens POTS er en sygdom, hvor pulsen stiger abnormt, når man sætter sig op eller rejser sig, og er ledsaget af symptomer såsom svimmelhed, besvimelsesanfald og svaghed foruden hovedpine, smerter, kvalme og træthed. Hos nogle patienter kan de forringe livskvaliteten alvorligt. Syndromerne vides at optræde i den almindelige befolkning, herunder unge, uafhængigt af vaccination.

Symptomerne på CRPS og POTS kan overlappe. Diagnosen er derfor vanskelig, både i den almindelige befolkning og hos vaccinerede. I de foreliggende skøn anslås det imidlertid, at CRPS årligt udvikles hos omkring 150 piger og unge kvinder pr. million i alderen 10-19 i den almindelige befolkning, og at mindst 150 piger og unge kvinder om året udvikler POTS. Ved gennemgangen fandtes intet bevis for, at den samlede forekomst af disse syndromer hos vaccinerede piger adskilte sig fra den forventede i denne aldersgruppe, heller ikke når man tager hensyn til eventuel underindberetning. Ved gennemgangen blev det bemærket, at nogle af symptomerne på disse syndromer kan ligne symptomerne ved kronisk træthedssyndrom (CFS, der også kendes som myalgisk encephalomyelitis eller ME). Mange af de gennemgåede indberetninger havde kendetegn som ved CFS, og nogle patienter havde både diagnosen POTS og CFS. Resultaterne af en stor offentliggjort undersøgelse viste ingen sammenhæng mellem HPV-vaccine og CFS. Derfor var denne undersøgelse særlig relevant.

Agenturets gennemgang omfattede både offentliggjort forskning, data fra kliniske undersøgelser og indberetninger om formodede bivirkninger fra patienter og sundhedspersonale foruden oplysninger fra medlemsstaterne. Den indledende gennemgang blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC). Udvalget baserede også sine anbefalinger på rådføring med en

gruppe førende eksperter på området og tog hensyn til detaljerede oplysninger fra en række patientgrupper, der også fremhævede den virkning, som disse syndromer kan have på patienter og familier.

PRAC's konstateringer blev overgivet til agenturets Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) sammen med yderligere bidrag fra grupper af patienter. CHMP var enig i, at den foreliggende dokumentation ikke støtter, at HPV-vacciner er årsag til CRPS og POTS. Udvalget anbefalede derfor ikke ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelserne eller produktinformationen for disse lægemidler.

Ved gennemgangen blev det konstateret, at over 80 mio. piger og kvinder verden over nu har fået disse vacciner, og at de i nogle europæiske lande er blevet givet til 90 % af den aldersgruppe, som det anbefales at vaccinere. Anvendelsen af disse vacciner forventes at forebygge mange tilfælde af livmoderhalskræft (som er ansvarlig for over 20 000 dødsfald om året i Europa) og en række andre kræftformer og andre lidelser, der forårsages af HPV. Fordelene ved HPV-vacciner opvejer derfor fortsat de kendte bivirkninger. Sikkerheden af disse vacciner vil som for alle lægemidler fortsat blive overvåget nøje under hensyntagen til ny dokumentation af bivirkninger, der bliver til rådighed.

CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og vedtog en retligt bindende beslutning. Vurderingsrapporten, der indeholder dokumentation til støtte for agenturets gennemgang, findes på EMA's website.

Information til patienter

- HPV (vortevirus eller humant papillomavirus) er en vigtig årsag til livmoderhalskræft og visse andre kræfttyper såsom kønsvorter. HPV-vacciner forventes at forebygge mange tilfælde af sådanne sygdomme.
- Der har været indberetninger om to symptomkomplekser, CRPS og POTS, hos piger, der har fået HPV-vaccine. CRPS bevirker langvarige smerter i en arm eller et ben, og POTS er forbundet med en stigning i puls, når man rejser sig op, foruden andre symptomer såsom svimmelhed, svaghed, smerter, kvalme og træthed. Disse syndromer er kendt for hos nogle piger at være langvarige og påvirke livskvaliteten svært.
- CRPS og POTS er vanskelige at stille diagnosen på. De er beskrevet i den almindelige befolkning siden før HPV-vacciner kom på markedet. Symptomerne overlapper ofte andre sygdomme såsom kronisk træthedssyndrom.
- En nøje gennemgang af den foreliggende dokumentation har vist, at forekomsten af CRPS og POTS hos vaccinerede piger ikke er højere end forventet blandt piger i den almindelige befolkning (ca. 150 tilfælde af CRPS og mindst 150 af POTS pr. million om året), og at der ikke er dokumentation for, at vaccinerne kan udløse disse syndromer. Gennemgangen medtog også tilfælde, der ikke var indberettet som CRPS og POTS, men hvor der var tegn og symptomer, der tydede på disse sygdomme.
- Der er derfor ingen anbefalinger om at ændre den måde, vaccinerne bruges på, og produktinformationen for vaccinerne er ikke ændret.
- Patienter eller familier bør rette eventuelle spørgsmål til en sundhedsperson.

Information til sundhedspersoner

- Rutineovervågning af formodede indberettede bivirkninger har givet anledning til spørgsmålet om en mulig sammenhæng mellem brugen af HPV-vacciner og to syndromer, CRPS og POTS.
- CRPS (refleksdystrofi) defineres som vedholdende smerter, som er ude af proportioner med den udløsende hændelse (typisk et traume eller immobilisering af en ekstremitet), og som er forbundet med sensoriske, sudomotoriske, motoriske og dystrofiske ændringer. Det er sædvanligvis begrænset til en enkelt ekstremitet.
- Patienter med POTS (postural ortostatisk takykardisyndrom) udviser typisk unormale stigninger i hjerterefrekvens, når de rejser sig op, uden ortostatisk hypotension. Dette ledsages af symptomer (f.eks. svimmelhed, synkope, svaghed, hovedpine, kroniske smerter, gastrointestinale symptomer og træthed) som er forskellige mellem patienterne.
- Symptomerne, navnlig ved POTS, kan overlappe med andre sygdomme såsom kronisk træthedssyndrom, og patienterne kan have en diagnose på både kronisk træthedssyndrom og POTS.
- I de foreliggende skøn anslås der at forekomme 150 CRPS-tilfælde om året pr. million piger og unge kvinder i alderen 10-19 år i den almindelige befolkning, mens 150 piger og unge kvinder pr. million årligt kan udvikle POTS.
- Ved gennemgangen fandtes ingen evidens for, at den samlede forekomst af disse syndromer hos vaccinerede piger er forskellig fra den forventede i aldersgruppen, også ved forskellige mulige scenarier for underindberetning og indberetninger, der ikke fuldt ud opfylder de diagnostiske kriterier for disse syndromer. Eftersom mange af indberetningerne har kendetegn svarende til kronisk træthedssyndrom, blev evidens bestående i en stor offentliggjort undersøgelse¹, der ikke viste nogen sammenhæng mellem kronisk træthedssyndrom og HPV-vacciner, også anset for relevant.
- Der er derfor ingen anbefalinger om at ændre produktinformationen eller den måde, HPV-vacciner anvendes på. Fordelene ved HPV-vacciner opvejer fortsat risiciene. Brug af disse vacciner forventes at forebygge mange tilfælde af livmoderhalskræft og en række andre kræftformer og lidelser forårsaget af HPV.

Ovennævnte anbefalinger er baseret på analyser af data fra kliniske undersøgelser og data efter markedsføring og omfattede en gennemgang af publiceret litteratur, spontane indberetninger af formodede bivirkninger, rapporter fra medlemsstaterne samt oplysninger fra andre lande og oplysninger frivilligt indsendt af for offentligheden. Agenturet konsulterede ligeledes en gruppe eksperter i disse syndromer og i neurologi, kardiologi og farmakoepidemiologi.

Mere om lægemidlet

HPV-vacciner markedsføres i Den Europæiske Union under navnene Gardasil/Silgard, Gardasil 9 og Cervarix. Gardasil har været godkendt siden september 2006 og er godkendt til anvendelse hos mænd og kvinder til forebyggelse af forstadier til kræft, livmoderhalskræft og kræft i endetarmsåbningen

¹ Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

samt kønsvorter. Det indeholder antigener (proteiner, der stimulerer til dannelse af antistoffer) mod fire typer HPV (type 6, 11, 16 og 18). Gardasil 9 (godkendt i juni 2015) anvendes på samme måde, men indeholder antigener svarende til 9 virustyper (type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58). Cervarix har været godkendt siden september 2007 til anvendelse hos kvinder og piger til beskyttelse mod forstadier til kræft, livmoderhalskræft og kræft omkring kønsdelene. Det indeholder antigener svarende til type 16 og 18 af virusset. Efter at vaccinerne er godkendt, er de blevet anvendt i nationale vaccinationsprogrammer i mange lande. Det anslås, at over 63 mio. piger og kvinder verden over er vaccineret med Gardasil/Silgard Silgard, og 19 mio. med Cervarix.

Mere om proceduren

Gennemgangen af HPV-vacciner blev indledt den 9. juli 2015 af Europa-Kommissionen på anmodning af Danmark i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt anbefalinger. PRAC's anbefalinger blev overgivet til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets endelige udtalelse. Det sidste trin i gennemgangsproceduren var Europa-Kommissionens vedtagelse af en retligt bindende beslutning med gyldighed i hele EU den 12/01/2016.

Kontakt vores pressemedarbejder

Monika Benstetter

Tlf. +44 (0) 20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu