

Bilag

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Vacciner mod humant papillomavirus (HPV) har været godkendt i EU siden 2006 til forebyggelse af cervixcancer og forskellige andre cancerformer, der skyldes infektion med HPV. Ved rutinemæssig overvågning af indberetninger om formodede bivirkninger er der rejst spørgsmål om den potentielle sammenhæng mellem brug af vaccinerne og navnlig to syndromer, der henholdsvis betegnes refleksdystrofi (Complex regional pain syndrome (CRPS)) og posturalt ortostatisk takykardisyndrom (POTS). Disse syndromer er tidligere gentagne gange blevet gennemgået af PRAC.

Den 9. juli 2015 iværksatte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som et resultat af lægemiddelovervågningsdata, og anmodede EMA om at vurdere disse betænkeligheder.

PRAC anmodede markedsføringstilladelsesindehaverne om data og analyser vedrørende CRPS og POTS fra kliniske forsøg og sikkerhedsdata efter markedsføring, og tog i betragtning en litteraturgennemgang, data fra EudraVigilance, rapporter indsendt af flere medlemsstater, herunder Danmark, og oplysninger fra Japan samt frivilligt indsendte oplysninger fra offentligheden. Der blev hentet rådgivning fra den videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) om vacciner. Denne gruppes ekspertise blev suppleret med andre europæiske eksperter vedrørende disse symptomer og vedrørende neurologi, kardiologi og farmakoepidemiologi.

CRPS

CRPS defineres som vedholdende smerter, som er ude af proportioner med den udløsende hændelse, som kan være forbundet med dysautonome tegn og symptomer og som sædvanligvis er begrænset til en enkelt ekstremitet. CRPS følger typisk efter en traumeepisode, herunder håndledsfraktur, operation for karpaltunnelsyndrom eller immobilisering af ekstremiteten. Indsættende symptomer på CRPS er vanskelige at definere, da syndromet sædvanligvis først diagnosticeres fra det tidspunkt, hvor den normale helbredelse af det oprindelige traume skulle have fundet sted, og da det sædvanligvis først opdages på et senere tidspunkt hos personer med efterfølgende vedholdende smerter. De foreliggende skøn anslår, at blandt en million piger og unge kvinder i den almindelige befolkning mellem 10 og 19 år kan 150 udvikle CRPS pr. år.

I gennemgangen af data fra kliniske forsøg blev der i alt inkluderet 60 594 personer for Gardasil/Silgard og Gardasil 9, og 42 047 personer for Cervarix. Der blev ikke konstateret tilfælde i Cervarix- eller sammenligningsgruppen. Incidensen af CRPS i de kliniske forsøg med Gardasil/Silgard og Gardasil 9 var mindre end ét tilfælde per 10 000 personår og sammenlignelig med incidensen i de tilsvarende placebogrunder.

Der blev foretaget analyser af iagttagne kontra forventede antal spontane indberetninger, der dækkede en bred række scenarier bestående af underindberetning (fra 1 til 100 % indberetning) og medtagelse af indberetninger, der ikke fuldstændig opfyldte de diagnostiske kriterier for syndromet.

Sammenholdelse af observerede kontra forventede antal spontane indberetninger tyder overordnet ikke på øget forekomst af CRPS i forbindelse med HPV-vaccinerne.

Desuden viste den detaljerede gennemgang af indberetningerne om CRPS intet sammenhængende mønster i tid til indsætten efter vaccination eller kliniske kendetegn.

Den rådgivende ekspertgruppe konkluderede også, at de fleste indberetninger af CRPS omfattet af gennemgangen ikke syntes at opfylde de anerkendte diagnostiske kriterier for CRPS.

Overordnet støtter de foreliggende data ikke en kausal sammenhæng mellem HPV-vacciner og CRPS.

POTS

POTS er et systemisk syndrom, som har været kendt i lang tid under forskellige navne, og som der stadig savnes indsigt i. De foreliggende skøn peger på, at mindst 150 piger og unge kvinder per million kan udvikle POTS per år. POTS-patienter udviser typisk vedholdende takykardi i længere tid end 10 minutter, når de rejser sig op, og en stigning i hjerterefrekvens til over 120 slag/min eller med ≥ 30 slag/min og hos børn og unge under 19 år med ≥ 40 slag/min, uden ledsagende arteriel hypotension. En POTS-diagnose kan ikke stilles udelukkende på disse kriterier. Andre symptomer (fx synkope, træthed, hovedpine, svimmelhed, svedtendens, tremor, palpitationer, manglende evne til fysisk aktivitet, synkopelignende anfald, når man rejser sig) er forskellige for forskellige patienter og i øvrigt uspecifikke.

I gennemgangen af data fra kliniske forsøg blev der i alt inkluderet 60 594 personer for Gardasil/Silgard og Gardasil 9, og 42 047 personer for Cervarix. Der blev ikke konstateret tilfælde i Cervarix- eller sammenligningsgruppen. Incidensen af POTS i de kliniske Gardasil/Silgard- og Gardasil 9-forsøg var mindre end ét tilfælde pr. 10 000 personår og sammenlignelig i Gardasil/Silgard- og Gardasil 9-gruppen og de tilsvarende placebo-grupper.

Sammenholdelse af observerede kontra forventede antal spontane indberetninger med samme scenarier som beskrevet for CRPS tyder overordnet ikke på en øget forekomst af POTS i forbindelse med HPV-vacciner.

Desuden viste den detaljerede gennemgang af indberetningerne intet sammenhængende mønster i tid til indsættelsen efter vaccination, eller i kliniske kendetegn.

Størstedelen af indberetningerne om POTS kom fra et center i Danmark (Brinth et al, 2015)¹. Centret har for nylig offentliggjort flere oplysninger om disse rapporter, som tyder på, at nogle af de pågældende personer sandsynligvis havde kronisk træthedssyndrom (CFS). Dette er i overensstemmelse med den rådgivende videnskabelige gruppes konklusioner om, at størstedelen af de gennemgåede rapporter om POTS bedre svarer til definitionen af CFS eller i det mindste har nogle af kendetegnene på CFS.

I en undersøgelse udført af Donegan et al. (2013)² med et design bestående af selvkontrollerede case-serier (hvilket omgår problemet med forskellig diagnostisk praksis hos vaccinerede og ikke-vaccinerede) vurderedes CFS-diagnoser såvel som henvisninger fra almen praksis for endnu ikke diagnosticerede symptomer på kronisk træthed og udmattelse samt diagnoser af fibromyalgi, postviralt syndrom og neurasteni. Ved undersøgelsen fandtes ingen sammenhæng mellem HPV-vaccine og nogen af de undersøgte sygdomme.

Overordnet støtter de foreliggende data ikke en kausal sammenhæng mellem HPV-vacciner og POTS.

PRAC's konklusioner

Over 80 mio. piger og kvinder verden over har nu fået disse vacciner, som i nogle europæiske lande er blevet givet hos 90 % af den aldersgruppe, som vaccination anbefales for. Brug af disse vacciner forventes at forebygge mange tilfælde af cervixcancer og forskellige andre cancerformer og sygdomme forårsaget af HPV.

¹ Brinth, LS, Pors, K, Theibel, AC, Mehlsen, J.: Ortostatisk intolerance og postural takykardisyndrom som formodede bivirkninger af vaccination mod humant papillomavirus; Vaccine, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirusvaccine og risikoen for kronisk træthedssyndrom hos unge piger i Det Forenede Kongerige. Vaccine, 2013; 31(43): 4961-

Symptomerne på CRPS og POTS kan overlappe, hvilket vanskeliggør diagnosen både hos den almindelige befolkning og hos vaccinerede personer. I de foreliggende skøn anslås det imidlertid, at CRPS årligt udvikles hos omkring 150 piger og unge kvinder per million i alderen 10-19 år i den almindelige befolkning, og at mindst 150 piger og kvinder om året udvikler POTS. Ved gennemgangen fandtes intet bevis på, at den samlede forekomst af disse syndromer hos vaccinerede piger adskilte sig fra den forventede i disse aldersgrupper, selv når tages hensyn til eventuel underindberetning. PRAC bemærkede, at nogle symptomer på disse syndromer kan overlappe med kronisk træthedssyndrom (CFS, også kendt som myalgisk encephalomyelitis eller ME). Resultaterne af en stor publiceret undersøgelse² viste ingen sammenhæng mellem HPV-vaccine og CFS. Da mange af indberetningerne omfattet af gennemgangen har kendetegn svarende til CFS, og da nogle patienter både havde diagnosen POTS og CFS, blev disse resultater anses for relevante for den aktuelle vurdering.

Ud fra alle de foreliggende oplysninger konkluderede PRAC, at evidensen ikke støtter, at HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) er årsag til CRPS eller POTS. Fordelene ved HPV-vacciner opvejer fortsat risiciene.

Sikkerheden af disse vacciner bør fortsat overvåges nøje. Hertil hører opfølgning på indberetninger om CRPS eller POTS til fastlæggelse af de relevante kliniske karakteristika, udpegelse af mulige tilfælde af POTS og CRPS ved brede søgestrategier, herunder detaljer om udfald, og sammenholdelse af indberetningsfrekvenser med de foreliggende oplysninger om den kendte epidemiologi af POTS og CRPS.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget For Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) behandlede proceduren i henhold til artikel 20 af forordning (EF) nr. 726/2004 for HPV-vacciner
- PRAC gennemgik samtlige forelagte data vedrørende en mulig sammenhæng mellem HPV-vaccination og forekomsten af refleksdystrofi (CRPS) og postural ortostatisk takykardisyndrom (POTS). Heri indgik besvarelserne fra indehaverne af markedsføringstilladelse, den offentliggjorte litteratur, EudraVigilance-data og input fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende vacciner samt data indsendt af medlemsstaterne og oplysninger indsendt af offentligheden
- PRAC tog til efterretning, at CRPS og POTS forekommer i den almindelige ikke-vaccinerede befolkning og er beskrevet i den medicinske litteratur før indførelse af HPV-vacciner
- PRAC tog i betragtning, at der gennem analyser af iagttagelser kontra det forventede var taget hensyn til en lang række scenarier med underindberetning og var medtaget indberetninger, der ikke fuldt ud opfylder de diagnostiske kriterier for syndromerne. Overordnet var forekomsten af disse syndromer hos vaccinerede piger sammenfaldende med den forventede forekomst hos disse aldersgrupper
- PRAC tog desuden hensyn til, at mange af de gennemgåede indberetninger om POTS havde kendetegn tilfælles med kronisk træthedssyndrom (CFS). En stor publiceret undersøgelse, der ikke viste sammenhæng mellem HPV-vaccine og CFS, blev derfor fundet relevant for denne gennemgang af PRAC

konkluderede udvalget efter at have gennemgået alle de foreliggende oplysninger, at evidensen ikke underbygger en årsagssammenhæng mellem HPV-vaccination og CRPS og/eller POTS. PRAC fastslog, at benefit/risk-forholdet for HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 og Silgard) fortsat er positivt og anbefaler opretholdelse af markedsføringstilladelserne.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.

CHMP noterede sig de anbefalinger til markedsføringstilladelsesindehaverne, der er fremsat af PRAC vedrørende fremtidig overvågning. Der var enighed om vigtigheden af brede søgestrategier til at identificere mulige tilfælde af CRPS og POTS, og af løbende sammenholdelse af indberetningsfrekvensen med de foreliggende oplysninger om den kendte epidemiologi af CRPS og POTS. I denne forbindelse kommenterede CHMP, at man ved sådanne sammenholdelser bør tage den formentlig stigende viden om disse syndromer i betragtning for at sikre korrekt fortolkning af nye data.

Samlet konklusion

CHMP fastslog som konsekvens heraf, at benefit/risk-forholdet for HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 og Silgard) fortsat er positivt, og anbefaler derfor opretholdelse af markedsføringstilladelserne.