

Anhang

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV) sind in der Europäischen Union seit 2006 für die Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs und diversen anderen, durch HPV-Infektionen verursachten Krebserkrankungen zugelassen. Die routinemäßige Überwachung von Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen hat Fragen hinsichtlich des potenziellen Zusammenhangs zwischen der Anwendung der Impfstoffe und insbesondere von zwei Syndromen aufgeworfen, die als komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) und posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) bekannt sind. Diese Syndrome waren in der Vergangenheit bereits wiederholt vom PRAC geprüft worden.

Am 9. Juli 2015 leitete die Europäische Kommission daher ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und erbat von der EMA eine Beurteilung dieser Bedenken.

Der PRAC forderte von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAHs) Daten und Analysen in Bezug auf CRPS und POTS aus klinischen Studien und Sicherheitsdaten nach der Markteinführung an und berücksichtigte die Prüfung von Daten aus der Fachliteratur, Daten aus der Datenbank Eudravigilance, von den Mitgliedstaaten eingereichte Berichte (einschließlich von Dänemark) sowie Informationen aus Japan und von der Öffentlichkeit freiwillig eingereichte Daten. Außerdem wurde die Beratung der wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) in Bezug auf Impfstoffe eingeholt; das Fachwissen dieser Gruppe wurde durch weitere europäische Experten zu diesen Syndromen sowie durch Experten in den Bereichen Neurologie, Kardiologie und Pharmakoepidemiologie ergänzt.

CRPS

CRPS ist definiert als anhaltende Schmerzen, deren Schwere in keinem Verhältnis zum auslösenden Ereignis stehen und unter Umständen mit dysautonomen Anzeichen und Symptomen assoziiert und in der Regel auf eine einzige Extremität begrenzt sind. CRPS entsteht in der Regel infolge eines Traumas wie einer Handgelenksfraktur, einer Operation wegen Karpaltunnelsyndroms oder nach einer Ruhigstellung der Extremität. Das Einsetzen der CRPS-Symptome ist schwierig zu definieren, da das Syndrom in der Regel erst ab dem Zeitpunkt diagnostiziert wird, an dem eine normale Erholung von dem auslösenden Trauma stattgefunden haben sollte; das Syndrom wird bei Patienten, bei denen anschließend anhaltende Schmerzen auftreten, in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt. Verfügbare Schätzungen legen nahe, dass in der allgemeinen Bevölkerung jährlich ca. 150 Mädchen und junge Frauen pro Million im Alter von 10 bis 19 Jahren CRPS entwickeln.

In die Prüfung der Daten aus klinischen Studien wurden insgesamt 60 594 Studienteilnehmerinnen für Gardasil/Silgard und Gardasil 9 und 42 047 Studienteilnehmerinnen für Cervarix einbezogen. In den Kohorten, die Cervarix bzw. Vergleichspräparate erhielten, wurden keine Fälle der Erkrankung festgestellt. Die Inzidenz von CRPS in den klinischen Studien zu Gardasil/Silgard und Gardasil 9 betrug weniger als 1 Fall pro 10 000 Personenjahre und war in den Gardasil/Silgard- und Gardasil 9-Kohorten und in den entsprechenden Placebo-Kohorten vergleichbar.

Es wurden Analysen der beobachteten im Vergleich zur erwarteten Anzahl von Spontanmeldungen durchgeführt, wobei ein breites Spektrum an Szenarien in Bezug auf die Untererfassung von Meldungen abgedeckt wurde (von einer Erfassung von 1 % bis 100 %) und Berichte mit einbezogen wurden, die die Diagnosekriterien des Syndroms nicht vollständig erfüllten.

Im Allgemeinen legen die Vergleiche der beobachteten mit der erwarteten Anzahl von Spontanmeldungen keine erhöhte CRPS-Inzidenz in Verbindung mit den HPV-Impfstoffen nahe.

Darüber hinaus zeigte die detaillierte Prüfung der CRPS-Berichte kein gleichmäßiges Muster hinsichtlich der Zeit bis zum Einsetzen der Symptome (*time-to-onset* TTO) nach der Impfung oder in Bezug auf klinische Merkmale.

Die SAG gelangte auch zu dem Schluss, dass die meisten der geprüften CRPS-Berichte die festgelegten Diagnosekriterien für CRPS nicht erfüllten.

Insgesamt bilden die verfügbaren Daten keine Grundlage für einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfstoffen und CRPS.

POTS

POTS ist ein systemisches Syndrom, das seit geraumer Zeit unter verschiedenen Bezeichnungen bekannt ist, über das man jedoch bis heute nur wenig weiß. Verfügbare Schätzungen legen nahe, dass jährlich mindestens 150 Mädchen und junge Frauen pro Million POTS entwickeln. POTS-Patienten weisen typischerweise andauernde Tachykardie über einen Zeitraum von mehr als 10 Minuten im Stehen sowie eine Erhöhung der Herzschlagfrequenz auf über 120 Schläge pro Minute bzw. um ≥ 30 Schläge pro Minute sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 19 Jahren um ≥ 40 Schläge pro Minute auf, wobei keine arterielle Hypotonie vorliegt. Eine Diagnose des POTS kann nicht ausschließlich auf diesen Kriterien beruhen; andere Symptome (z. B. Synkope, Ermüdung, Kopfschmerzen, Schwindel, Diaphoresis, Tremor, Palpitationen, Belastungsintoleranz, Beinahe-Synkope beim Aufstehen) unterscheiden sich von Patient zu Patient und sind im Übrigen nicht spezifisch.

In die Prüfung der Daten aus klinischen Studien wurden insgesamt 60 594 Studienteilnehmerinnen für Gardasil/Silgard und Gardasil 9 und 42 047 Studienteilnehmerinnen für Cervarix einbezogen. In den Kohorten, die Cervarix bzw. Vergleichspräparate erhielten, wurden keine Fälle der Erkrankung festgestellt. Die Inzidenz von POTS in den klinischen Studien zu Gardasil/Silgard und Gardasil 9 betrug weniger als 1 Fall pro 10 000 Personennjahre und war in den Gardasil-/Silgard-/Gardasil 9-Kohorten und in den entsprechenden Placebo-Kohorten vergleichbar.

Im Allgemeinen legten die Vergleiche der beobachteten mit der erwarteten Anzahl von Spontanmeldungen unter Berücksichtigung derselben Szenarien, wie sie oben für CRPS beschrieben wurden, keine erhöhte POTS-Inzidenz in Bezug auf die HPV-Impfstoffe nahe.

Darüber hinaus zeigte die detaillierte Prüfung der Berichte kein gleichmäßiges Muster hinsichtlich der Zeit bis zum Einsetzen der Symptome (*time-to-onset* TTO) nach der Impfung oder in Bezug auf klinische Merkmale.

Die überwiegende Mehrheit der POTS-Berichte kam von einem Zentrum in Dänemark (Brinth et al, 2015)¹. Dieses Zentrum veröffentlichte vor Kurzem weitere Informationen zu diesen Berichten, die nahe legen, dass einige dieser Personen wahrscheinlich an einem chronischen Ermüdungssyndrom (CFS) litten. Dies geht mit den Schlussfolgerungen der wissenschaftlichen Beratergruppe konform, laut denen die meisten geprüften POTS-Berichte möglicherweise eher der Definition des CFS entsprechen oder zumindest einige Merkmale des CFS aufweisen.

Eine Studie von Donegan und Kollegen (2013)², in der das Studiendesign der selbstkontrollierten Fallserie verwendet (und somit das Problem der Differentialdiagnose zwischen geimpft und ungeimpft

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatische Intoleranz und posturales Tachykardiesyndrom als vermutete Nebenwirkungen der Impfung gegen das humane Papillomavirus; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalenter Impfstoff gegen das humane Papillomavirus und das Risiko von Ermüdungssyndromen bei Mädchen im Vereinigten Königreich. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

vermieden) wurde, wertete CFS-Diagnosen und allgemeinärztliche Überweisungen aufgrund bislang nicht diagnostizierter Symptome chronischer Ermüdung und Erschöpfung sowie Diagnosen von Fibromyalgie, postviralem Syndrom und Neurasthenie aus. Im Rahmen der Studie wurde kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfstoff und einer der untersuchten Erkrankungen und Beschwerden festgestellt.

Insgesamt bilden die verfügbaren Daten keine Grundlage für einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfstoffen und POTS.

Schlussfolgerungen des PRAC

Es haben nunmehr über 80 Millionen Mädchen und Frauen weltweit diese Impfstoffe erhalten, und in einigen Ländern in Europa wurden sie 90 % der Angehörigen der Altersgruppe verabreicht, für die eine Impfung empfohlen wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Anwendung dieser Impfstoffe vielen Fällen von Gebärmutterhalskrebs und diversen anderen Krebserkrankungen und Erkrankungen, welche durch HPV verursacht werden, vorbeugt.

Die Symptome des CRPS und des POTS können sich teilweise mit denen anderer Erkrankungen decken, was die Diagnose sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch bei geimpften Patientinnen erschwert. Verfügbare Schätzungen legen jedoch nahe, dass in der allgemeinen Bevölkerung jährlich ca. 150 Mädchen und junge Frauen pro Million im Alter von 10 bis 19 Jahren CRPS entwickeln, und dass POTS jährlich bei mindestens 150 Mädchen und jungen Frauen pro Million auftritt. Im Rahmen der Prüfung konnten keine Hinweise darauf gefunden werden, dass sich die Gesamtinzidenz dieser Syndrome bei geimpften Mädchen von der erwarteten Inzidenz in diesen Altersgruppen unterscheidet, und zwar selbst unter Berücksichtigung einer möglichen Untererfassung von Meldungen. Der PRAC stellte fest, dass einige Symptome dieser Syndrome sich möglicherweise teilweise mit denen eines chronischen Ermüdungssyndroms (CFS, auch bekannt als myalgische Enzephalomyelitis oder ME) decken. Die Ergebnisse einer großen veröffentlichten Studie² zeigen keine Verbindung zwischen HPV-Impfungen und CFS. Da viele der in der Prüfung berücksichtigten Berichte Merkmale der CFS aufweisen und bei einigen Patienten sowohl POTS als auch CFS diagnostiziert worden war, wurden diese Ergebnisse als für die aktuelle Auswertung relevant betrachtet.

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der verfügbaren Informationen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Daten die These, dass HPV-Impfstoffe (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) CRPS oder POTS verursachen, nicht stützen. Der Nutzen von HPV-Impfstoffen überwiegt nach wie vor gegenüber den jeweiligen Risiken.

Die Sicherheit dieser Impfstoffe sollte weiterhin sorgfältig überwacht werden. Dies sollte eine Nachbeobachtung von CRPS- oder POTS-Berichten einschließen, um relevante klinische Merkmale zu bestimmen, mögliche Fälle von POTS und CRPS basierend auf breit angelegten Suchstrategien, wie z. B. Details zu Ergebnissen, zu identifizieren und die Anzahl von gemeldeten Fällen mit verfügbaren Daten zur bekannten Epidemiologie von POTS und CRPS zu vergleichen.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 für HPV-Impfstoffe geprüft.
- Der PRAC hat die Gesamtheit der eingereichten Daten hinsichtlich eines potenziellen Zusammenhangs zwischen HPV-Impfungen und dem Auftreten des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) sowie des posturalen orthostatischen Tachykardiesyndroms (POTS) geprüft. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen

eingereichten Antworten, die veröffentlichte Fachliteratur, Eudravigilance-Daten sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) zu Impfstoffen und die von Mitgliedstaaten und der Öffentlichkeit eingereichten Daten.

- Der PRAC berücksichtigte die Tatsache, dass CRPS und POTS in der allgemeinen, ungeimpften Bevölkerung auftreten und in der medizinischen Fachliteratur beschrieben wurden, bevor HPV-Impfstoffe eingeführt wurden.
- Der PRAC stellte fest, dass die Analysen der beobachteten im Vergleich zu den erwarteten Fällen ein breites Spektrum an Szenarien in Bezug auf Untererfassung von Meldungen berücksichtigten und Berichte mit einbezogen, die die Diagnosekriterien der Syndrome nicht vollständig erfüllten. Im Allgemeinen standen bei diesen Analysen die Inzidenzen dieser Syndrome bei geimpften Mädchen im Einklang mit den erwarteten Inzidenzen bei diesen Altersgruppen.
- Der PRAC stellte außerdem fest, dass viele der geprüften Berichte zu POTS mit dem chronischen Ermüdungssyndrom (CFS) Merkmale gemeinsam hatten. Der PRAC prüfte daher die Ergebnisse einer großen veröffentlichten Studie, wobei sich kein für die derzeitige Prüfung relevanter Zusammenhang zwischen HPV-Impfungen und CFS herausstellte.

Nach Prüfung sämtlicher verfügbarer Informationen gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Daten keinen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfungen und CRPS und/oder POTS stützen. Der PRAC bestätigte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HPV-Impfstoffe (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 und Silgard) weiterhin positiv ist und empfiehlt die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC im Großen und Ganzen zu.

Der CHMP nahm die Empfehlungen zur Kenntnis, die der PRAC gegenüber den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinsichtlich der zukünftigen Überwachung ausgesprochen hatte. Man gelangte zu dem Einverständnis, dass die Implementierung breit angelegter Suchstrategien zur Identifizierung möglicher CRPS- und POTS-Fälle sowie ein fortdauernder Vergleich der Melderaten mit den verfügbaren Informationen zur bekannten Epidemiologie von CRPS und POTS wichtig sind. Diesbezüglich merkte der CHMP an, dass bei diesen Vergleichen ein wahrscheinlich zunehmendes Bewusstsein für diese Syndrome zu berücksichtigen ist, um eine korrekte Auslegung der hervorgehenden Daten sicherzustellen.

Gesamtschlussfolgerung

Der CHMP gelangt folglich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HPV-Impfstoffe (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 und Silgard) weiterhin positiv ist und empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.