

Bijlage

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Humaan papillomavirus (HPV)-vaccins zijn sinds 2006 in de Europese Unie toegelaten voor de preventie van baarmoederhalskanker en verschillende andere soorten kanker veroorzaakt door HPV-infectie. Routinematige bewaking van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen heeft vragen doen rijzen over het mogelijke verband tussen het gebruik van de vaccins en twee syndromen in het bijzonder, die bekendstaan als complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en postureel orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS). Beide syndromen zijn in het verleden herhaaldelijk onderworpen aan beoordeling door het PRAC.

Voortvloeiend uit gegevens omtrent geneesmiddelenbewaking startte de Europese Commissie op 9 juli 2015 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en vroeg aan het EMA om deze punten van zorg te beoordelen.

Het PRAC vroeg de houders van de handelsvergunning om gegevens en analyses over CRPS en POTS op basis van klinische onderzoeken en veiligheidsgegevens na het in de handel brengen van het vaccin en nam literatuurbeoordelingen, EudraVigilance-gegevens, door lidstaten, waaronder Denemarken, ingediende meldingen alsook informatie uit Japan en vrijwillig door het publiek ingediende informatie in aanmerking. De wetenschappelijke adviesgroep voor vaccins werd om advies gevraagd; de deskundigheid van deze groep werd aangevuld met andere Europese deskundigen op het gebied van deze syndromen en op het gebied van neurologie, cardiologie en farmaco-epidemiologie.

CRPS

CRPS wordt gedefinieerd als voortdurende pijn die niet in verhouding staat tot het voorval dat deze pijn heeft veroorzaakt en kan gepaard gaan met dysautonome tekenen en symptomen en beperkt zich gewoonlijk tot één ledemaat. CRPS volgt kenmerkend op een trauma-episode waaronder polsbreuk of een operatie voor carpale-tunnelsyndroom, of immobilisatie van de ledemaat. Het begin van de symptomen van CRPS is moeilijk te definiëren omdat het syndroom gewoonlijk pas wordt gediagnosticeerd vanaf het moment waarop normaal herstel van het veroorzakende trauma zou moeten zijn opgetreden en wordt gewoonlijk pas enige tijd later herkend onder degenen die pijn blijven ondervinden. Beschikbare schattingen suggereren dat in de algemene populatie jaarlijks ongeveer 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen in de leeftijd van 10 tot 19 jaar CRPS kunnen ontwikkelen.

In het overzicht van klinische onderzoeksgegevens werden in totaal 60 594 proefpersonen opgenomen voor Gardasil/Silgard en Gardasil 9 en 42 047 proefpersonen voor Cervarix. Er werden geen gevallen geïdentificeerd in de Cervarix- en comparatorcohorten. De incidentie van CRPS in de klinische onderzoeken met Gardasil/Silgard en Gardasil 9 was lager dan één geval per 10 000 persoonsjaren en was vergelijkbaar in de Gardasil/Silgard- en Gardasil 9- en corresponderende placebocohorten.

Er werden analyses van het waargenomen versus verwachte aantal spontane meldingen uitgevoerd, die een breed traject van scenario's ten aanzien van ondermelding behelsden (van 1-100% melding) en die meldingen omvatten die niet volledig voldeden aan de diagnostische criteria voor het syndroom.

In het algemeen wijzen de vergelijkingen van het waargenomen versus verwachte aantal spontane meldingen niet op een verhoogd optreden van CRPS met betrekking tot de HPV-vaccins.

Verder toonde het gedetailleerde overzicht van de meldingen van CRPS geen consequent patroon betreffende de tijd-tot-begin ('time-to-onset' - TTO) na vaccinatie of klinische kenmerken.

De wetenschappelijke adviesgroep concludeerde ook dat de meeste meldingen van CRPS die onder beoordeling waren, niet leken te voldoen aan de erkende diagnostische criteria voor CRPS.

In het algemeen verschaffen de beschikbare gegevens geen ondersteuning voor een causaal verband tussen HPV-vaccins en CRPS.

POTS

POTS is een systemisch syndroom dat al lange tijd onder verschillende namen bekend is en dat nog steeds slecht wordt begrepen. Beschikbare schattingen suggereren dat ieder jaar minstens 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen POTS kunnen ontwikkelen. Patiënten met POTS vertonen bij het opstaan kenmerkend gedurende meer dan tien minuten persistente tachycardie, alsook een toename in de hartfrequentie tot hoger dan 120 bpm of met ≥ 30 bpm, en bij kinderen en jongeren onder 19 jaar met ≥ 40 bpm, zonder arteriële hypotensie. Een diagnose van POTS kan niet uitsluitend berusten op deze criteria; andere symptomen (bv. syncope, vermoeidheid, hoofdpijn, een licht gevoel in het hoofd, diaforese, tremor, palpataties, inspanningsintolerantie, bijna-syncope bij het rechtop gaan staan) variëren voor verschillende patiënten en zijn overigens niet specifiek.

In het overzicht van klinische onderzoeksgegevens werden in totaal 60 594 proefpersonen opgenomen voor Gardasil/Silgard en Gardasil 9 en 42 047 proefpersonen voor Cervarix. Er werden geen gevallen vastgesteld in de Cervarix- en comparatorcohorten. De incidentie van POTS in de klinische onderzoeken met Gardasil/Silgard en Gardasil 9 bedroeg minder dan één proefgeval per 10 000 persoonsjaren en was vergelijkbaar in de Gardasil/Silgard-/Gardasil 9- en corresponderende placebocoorten.

In het algemeen wijzen de vergelijkingen van het waargenomen versus verwachte aantal spontane meldingen, met dezelfde scenario's als hierboven beschreven voor CRPS, niet op een verhoogd optreden van POTS met betrekking tot de HPV-vaccins.

Verder toonde het gedetailleerde overzicht van de meldingen geen consequent patroon betreffende de tijd-tot-begin (TTO) na vaccinatie of klinische kenmerken.

De overgrote meerderheid van de meldingen van POTS was afkomstig van een centrum in Denemarken (Brinth et al, 2015)¹. Dit centrum heeft recentelijk meer informatie gepubliceerd over deze meldingen, die erop wijst dat een aantal van deze personen waarschijnlijk chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) heeft gehad. Dit is in overeenstemming met de conclusies van de wetenschappelijke adviesgroep dat het grootste gedeelte van de beoordeelde meldingen van POTS beter zou kunnen overeenkomen met de definitie van CVS of ten minste een aantal kenmerken van CVS zou kunnen omvatten.

In een onderzoek door Donegan en collega's (2013)², waarin een opzet van zelfgecontroleerde gevalsreeksen werd gebruikt (waarmee het probleem van een differentiële diagnostische praktijk bij gevaccineerden en niet-gevaccineerden werd vermeden), werden diagnoses van CVS geëvalueerd, alsook doorverwijzingen vanuit de algemene praktijk voor tot nu toe niet-gediagnosticeerde symptomen van chronische vermoeidheid en uitputting, alsmede diagnoses voor fibromyalgie, postviraal syndroom en neurasthenie. In het onderzoek werd geen verband gevonden tussen het HPV-vaccin en een van de onderzochte aandoeningen.

In het algemeen verschaffen de beschikbare gegevens geen ondersteuning voor een causaal verband tussen HPV-vaccins en POTS.

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

Conclusies van het PRAC

Meer dan tachtig miljoen meisjes en vrouwen over de hele wereld hebben nu deze vaccins gekregen en in sommige Europese landen zijn ze aan 90% van de voor vaccinatie aanbevolen leeftijdsgroep gegeven. Verwacht wordt dat het gebruik van deze vaccins vele gevallen van baarmoederhalskanker en verschillende andere door HPV veroorzaakte kankersoorten en aandoeningen voorkomt.

Symptomen van CRPS en POTS kunnen gedeeltelijk samenvallen met andere aandoeningen, wat bij zowel de algemene populatie als gevaccineerde personen de diagnose moeilijk maakt. Beschikbare schattingen suggereren echter dat in de algemene populatie jaarlijks ongeveer 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen in de leeftijd van 10 tot 19 jaar CRPS kunnen ontwikkelen en jaarlijks ten minste 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen POTS kunnen ontwikkelen. In het overzicht werden geen aanwijzingen gevonden dat de totale percentages van deze syndromen bij gevaccineerde meisjes anders waren dan de verwachte percentages in deze leeftijdsgroepen, zelfs wanneer rekening werd gehouden met mogelijke ondermelding. Het PRAC merkte op dat sommige symptomen van deze syndromen kunnen overlappen met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS, ook bekend als myalgische encefalomyelitis of ME). De resultaten uit een groot gepubliceerd onderzoek² toonden geen verband aan tussen het HPV-vaccin en CVS. Aangezien veel van de in het overzicht in aanmerking genomen meldingen kenmerken van CVS hebben en sommige patiënten diagnoses hadden van zowel POTS als CVS, werden deze resultaten beschouwd als relevant voor de huidige evaluatie.

Rekening houdend met de totaliteit van de beschikbare informatie concludeerde het PRAC dat de aanwijzingen geen ondersteuning vormen voor het feit dat HPV-vaccins (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) CRPS of POTS zouden veroorzaken. De voordelen van HPV-vaccins blijven zwaarder wegen dan de risico's ervan.

De veiligheid van deze vaccins moet nauwkeurig gecontroleerd blijven. Hierin dient een follow-up van CRPS- of POTS-meldingen opgenomen te worden ter bepaling van relevante klinische kenmerken, ter identificatie van mogelijke gevallen van POTS en CRPS op basis van brede zoekstrategieën, waaronder bijzonderheden over de uitkomst, en ter vergelijking van meldingspercentages met beschikbare informatie over de bekende epidemiologie van POTS en CRPS.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het Raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor HPV-vaccins in acht heeft genomen;
- het PRAC het geheel van de voorgelegde gegevens met betrekking tot een mogelijk verband tussen HPV-vaccinatie en het optreden van complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en postureel orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) in acht heeft genomen. Dit omvatte de reacties ingediend door de houders van de handelsvergunning, gepubliceerde literatuur, EudraVigilance-gegevens en de uitkomst van de wetenschappelijke adviesgroep voor vaccins alsook door lidstaten ingediende gegevens en door het publiek ingediende informatie;
- het PRAC aandacht heeft geschonken aan het feit dat CRPS en POTS in de algemene niet-gevaccineerde populatie voorkomen en in de medische literatuur zijn beschreven voordat HPV-vaccins werden geïntroduceerd;
- het PRAC van mening was dat voor de waargenomen versus de verwachte analyses rekening is gehouden met een breed traject van scenario's ten aanzien van ondermelding en dat er meldingen werden opgenomen die niet volledig voldeden aan de diagnostische criteria voor de

syndromen. In het algemeen kwamen bij deze analyses de percentages van deze syndromen bij gevaccineerde meisjes overeen met de verwachte percentages in deze leeftijdsgroepen;

- het PRAC ook opmerkte dat veel van de beoordeelde meldingen van POTS gemeenschappelijke kenmerken hadden met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). Het PRAC nam daarom de resultaten van een groot gepubliceerd onderzoek in aanmerking dat geen verband aantoonde tussen het HPV-vaccin en CVS, zoals relevant voor de huidige beoordeling,

heeft het Comité, na alle beschikbare informatie te hebben overwogen, geconcludeerd dat de aanwijzingen geen ondersteuning vormen voor een causaal verband tussen HPV-vaccinatie en CRPS en/of POTS. Het PRAC bevestigde dat de baten-risicobalans van de HPV-vaccins (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 en Silgard) gunstig blijft en adviseert om de handelsvergunningen te handhaven.

Advies van het CHMP

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CHMP ingestemd met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Het CHMP hield rekening met de aanbevelingen aan de houders van de handelsvergunning die het PRAC had gedaan met betrekking tot toekomstige controle. Er werd overeengekomen dat het gebruik van brede zoekstrategieën ter identificatie van mogelijke gevallen van CRPS en POTS en voortdurende vergelijking van meldingspercentages met beschikbare informatie over de bekende epidemiologie van CRPS en POTS, belangrijk is. In dit opzicht merkte het CHMP op dat met deze vergelijkingen rekening moet worden gehouden met een waarschijnlijk toenemende bekendheid met deze syndromen, opdat een juiste interpretatie van de verschijnende gegevens wordt gegarandeerd.

Algemene conclusie

Het CHMP is dientengevolge van mening dat de baten-risicobalans van de HPV-vaccins (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 en Silgard) gunstig blijft en adviseert daarom de handelsvergunningen te handhaven.