

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV-vacciner: EMA bekräftar att beläggen inte ger stöd för att de orsakar CRPS eller POTS

Rapporter efter HPV-vaccination överensstämmer med vad som skulle förväntas i denna åldersgrupp

Den 19 november avslutade EMA sin granskning av beläggen kring rapporter om två syndrom, CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom) och POTS (posturalt ortostatiskt takykardisyndrom) hos unga kvinnor som fick vacciner mot humant papillomvirus (HPV). Dessa vacciner ges för att skydda dem mot cervixcancer och andra HPV-relaterade cancerformer samt precancerösa tillstånd. I linje med sina första rekommendationer bekräftade EMA att beläggen inte ger stöd för ett orsakssamband mellan vaccinerna (Cervarix, Gardasil/Silgard och Gardasil 9) och utveckling av CRPS eller POTS. Det finns därför inget skäl att ändra det sätt på vilket vaccinerna används eller att ändra den nuvarande produktinformationen.

CRPS är ett kroniskt smärtsyndrom som drabbar en extremitet, medan POTS är ett tillstånd där hjärtfrekvensen ökar onormalt i sittande ställning eller vid resning till stående, tillsammans med symtom såsom yrsel, svimning och svaghet, samt huvudvärk, värk och smärta, illamående och trötthet. Hos vissa patienter kan dessa allvarligt påverka livskvaliteten. Det är känt att syndromen drabbar den allmänna befolkningen, inräknat ungdomar, oavsett vaccination.

Symtom på CRPS och POTS kan överlappa med andra tillstånd, vilket försvårar diagnosen i både den allmänna befolkningen och bland vaccinerade personer. Tillgängliga uppskattningar tyder dock på att omkring 150 flickor och unga kvinnor per miljon i åldern 10 till 19 år i den allmänna befolkningen kan utveckla CRPS varje år, och att minst 150 flickor och unga kvinnor per miljon kan utveckla POTS varje år. Granskningen fann inga belägg för att den totala förekomsten av dessa syndrom hos vaccinerade flickor skiljde sig från den förväntade förekomsten i dessa åldersgrupper, även om hänsyn togs till möjlig underrapportering. I granskningen noterades att vissa symtom på CRPS och POTS kan överlappa med kroniskt trötthetssyndrom (CFS, även kallat myalgisk encefalomyelit eller ME). Många av rapporterna i granskningen innehåller kännetecknen på CFS och vissa patienter hade diagnoser på både POTS och CFS. Resultaten av en stor publicerad studie som inte visade på något samband mellan HPV-vaccin och CFS var därför särskilt relevanta.

Myndighetens granskning innefattade publicerad forskning, data från kliniska prövningar och rapporter om misstänkta biverkningar från patienter och sjukvårdspersonal, samt data som lämnats in av medlemsstaterna. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ansvarade för den första granskningen. Vid

utfärdandet av rekommendationerna konsulterade kommittén även en grupp ledande experter på området, och beaktade utförlig information från ett antal patientgrupper som även betonade den påverkan som dessa syndrom kan ha på patienter och familjer.

PRAC:s fynd skickades till kommittén för humanläkemedel (CHMP), tillsammans med ytterligare representationer från patientgrupper. CHMP var överens om att de tillgängliga beläggen inte ger stöd för att CRPS och POTS orsakas av HPV-vacciner. Kommittén rekommenderade därför inga ändringar i villkoren för att godkänna produktinformationen för dessa läkemedel.

Granskningen bekräftade att över 80 miljoner flickor och kvinnor runt om i världen nu har fått dessa vacciner, och att de i vissa europeiska länder har getts till 90 procent i åldersgruppen som rekommenderas för vaccination. Användningen av dessa vacciner förväntas förhindra många fall av cervixcancer (cancer i livmoderhalsen, som står för över 20 000 dödsfall i Europa varje år) och många andra cancerformer och tillstånd som orsakas av HPV. Nyttan med HPV-vacciner fortsätter därför att väga tyngre än de kända biverkningarna. Som med alla läkemedel kommer säkerheten med dessa vacciner att fortsätta övervakas noga, varvid alla framtida nya belägg om biverkningar som blir tillgängliga kommer att beaktas.

CHMP:s yttrande skickades till Europeiska kommissionen, som godkände det och utfärdade ett rättsligt bindande beslut. Bedömningsrapporten med beläggen till stöd för myndighetens granskning finns på EMA:s webbplats.

Information till patienter

- HPV (humant papillomvirus) är en viktig orsak till cervixcancer (cancer i livmoderhalsen) och vissa andra cancerformer samt andra tillstånd såsom könsvärtor. HPV-vacciner förväntas förhindra många fall av sådana tillstånd.
- Det har funnits rapporter om två syndrom, CRPS och POTS, hos flickor som har fått HPV-vacciner. CRPS ger långvarig smärta som drabbar en extremitet, och POTS är förknippat med ökad hjärtfrekvens vid resning till stående, tillsammans med olika symtom såsom yrsel, svaghet, smärta, illamående och trötthet. Det erkänns att dessa syndrom hos vissa drabbade flickor kan vara långvariga och allvarligt påverka livskvaliteten.
- CRPS och POTS är svåra att diagnostisera. De har rapporterats i den allmänna befolkningen från tiden innan HPV-vacciner blev tillgängliga. Symtomen överlappar ofta med andra tillstånd såsom kroniskt trötthetssyndrom.
- Vid en ingående granskning av de tillgängliga beläggen drogs slutsatsen att förekomsten av CRPS och POTS hos vaccinerade flickor inte är större än vad som skulle förväntas i den allmänna befolkningen (omkring 150 fall av CRPS och minst 150 av POTS per miljon varje år), och att det saknas belägg för att vaccinerna kan utlösa dessa syndrom. Vid granskningen beaktades fall som inte rapporterats som CRPS och POTS men med tecken och symtom som tydde på dessa tillstånd.
- Det finns därför inga rekommendationer om att ändra det sätt på vilket vaccinerna används och inga ändringar har gjorts i förskrivningsinformationen för dessa vacciner.
- Patienter eller familjer som har frågor av något slag bör tala med vårdpersonalen.

Information till sjukvårdspersonal

- Rutinövervakning av rapporter om misstänkta oönskade läkemedelsreaktioner har väckt frågor om det potentiella sambandet mellan användningen av HPV-vacciner och två syndrom, CRPS och POTS.
- CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom) definieras som kronisk smärta som är oproportionerlig i förhållande till den utlösande händelsen (vanligtvis en traumaepisod eller immobilisering av extremiteten), och är förknippat med sensoriska, sudomotoriska, motoriska och dystrofiska förändringar. Det är vanligtvis begränsat till en enda extremitet.
- Patienter med POTS (posturalt ortostatiskt takykardisyndrom) uppvisar vanligtvis onormalt ökad hjärtfrekvens vid resning till stående, utan ortostatisk hypotoni. Dessa åtföljs av symtom (t.ex. omtöckning, synkope, svaghet, huvudvärk, kronisk värk och smärta, gastrointestinala symtom och trötthet) som skiljer sig åt mellan patienterna.
- Symtomen, i synnerhet på POTS, kan överlappa med andra tillstånd såsom kroniskt trötthetssyndrom, och patienterna kan ha en diagnos på både kroniskt trötthetssyndrom och POTS.
- Tillgängliga uppskattningar tyder på att omkring 150 flickor och unga kvinnor per miljon i åldern 10 till 19 år i den allmänna befolkningen kan utveckla CRPS varje år, och att minst 150 flickor och unga kvinnor per miljon kan utveckla POTS varje år.
- Vid granskningen sågs inga belägg för att den totala förekomsten av dessa syndrom hos vaccinerade flickor skiljde sig från den förväntade förekomsten i dessa åldersgrupper, även om hänsyn togs till möjlig underrapportering och rapporter inte helt uppfyllde de diagnostiska kriterierna för dessa syndrom. Eftersom många rapporter innehöll kännetecknen på kroniskt trötthetssyndrom ansågs också belägg som inte visade på något samband mellan kroniskt trötthetssyndrom och HPV-vacciner vara relevanta, såsom en stor publicerad studie¹.
- Det finns därför inga rekommendationer om att ändra produktinformationen eller att ändra det sätt på vilket HPV-vacciner används. Nyttan med HPV-vacciner fortsätter att väga tyngre än deras risker. Användningen av dessa vacciner förväntas förhindra många fall av cervixcancer liksom många andra cancerformer och tillstånd som orsakas av HPV.

Ovanstående rekommendationer bygger på analyser av data från kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning och innefattade en granskning av den publicerade litteraturen, spontana rapporter om misstänkta biverkningar, rapporter som lämnats in av medlemsstaterna liksom information från andra länder, samt information som frivilligt lämnats in av allmänheten. Myndigheten konsulterade även en grupp experter på dessa syndrom och på neurologi, kardiologi och farmakoepidemiologi.

Mer om läkemedlet

HPV-vacciner finns i EU under namnen Gardasil/Silgard, Gardasil 9 och Cervarix. Gardasil har varit godkänt sedan september 2006 och är godkänt för användning till män och kvinnor för att förebygga precancerösa svulster och cancer i cervix och anus, samt könsvårter. Det innehåller antigener

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.

(proteiner som hjälper till att producera antikroppar) mot 4 typer av HPV (typerna 6, 11, 16 och 18). Gardasil 9 (godkänt i juni 2015) används på samma sätt men innehåller antigener för 9 typer av viruset (typerna 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58). Cervarix har varit godkänt sedan september 2007 för användning till kvinnor och flickor som skydd mot precancerösa svulster och cancer i cervix och genitalområdet. Det innehåller antigener för typerna 16 och 18 av viruset. Sedan de godkänts har vaccinerna införts i nationella immuniseringsprogram i många länder. Det uppskattas att över 63 miljoner flickor och kvinnor runt om i världen har vaccinerats med Gardasil/Silgard och över 19 miljoner med Cervarix.

Mer om förfarandet

Granskningen av HPV-vacciner inleddes den 9 juli 2015 av Europeiska kommissionen på begäran av Danmark, enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Granskningen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, vilken lämnade en rad rekommendationer. PRAC:s rekommendationer skickades till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens slutliga yttrande. Den avslutande fasen av granskningsförfarandet var Europeiska kommissionens antagande av ett rättsligt bindande beslut den 12/01/2016 som gäller i alla medlemsstater i EU.

Kontakta vår pressekreterare

Monika Benstetter

Tfn: +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu