

Bilaga

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Vacciner mot humant papillomvirus (HPV) har varit godkända inom EU sedan 2006 för förebyggande av cervixcancer och många andra cancerformer som orsakas av HPV-infektion. Rutinövervakning av rapporter om misstänkta biverkningar har väckt frågor om det potentiella sambandet mellan vaccinernas användning och i synnerhet två syndrom som kallas CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom) och POTS (posturalt ortostatiskt takykardiskt syndrom). Dessa syndrom har genomgått tidigare upprepade granskningar av PRAC.

Den 9 juli 2015 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter, samt begärde att EMA skulle bedöma dessa farhågor.

PRAC begärde data och analyser från innehavarna av godkännande för försäljning om CRPS och POTS från kliniska prövningar och säkerhetsdata efter godkännande för försäljning, och tog hänsyn till litteraturgranskningar, data från Eudravigilance, rapporter som lämnats in av medlemsstaterna, däribland Danmark, samt information från Japan och information som frivilligt lämnats in av allmänheten. Den vetenskapliga rådgivande gruppen för vacciner kontaktades för rådgivning, och expertisen i denna grupp kompletterades med andra europeiska experter på dessa syndrom och på neurologi, kardiologi och farmakoepidemiologi.

CRPS

CRPS definieras som kronisk smärta som är oproportionerlig i förhållande till den utlösande händelsen och kan vara förknippat med dysautonoma tecken och symtom och begränsas vanligtvis till en enda extremitet. CRPS inträffar vanligtvis efter en traumaepisod, inräknat fraktur i handleden eller operation för karpaltunnelsyndrom, eller immobilisering av extremiteten. Debuten av symtomen på CRPS är svår att fastställa eftersom syndromet vanligtvis bara diagnostiseras från den tidpunkt då normal återställning från det utlösande traumat borde ha skett, och upptäcks vanligtvis något senare av personerna med kronisk smärta. Enligt tillgängliga uppskattningar kan omkring 150 flickor och unga kvinnor per miljon i åldern 10 till 19 år i den allmänna befolkningen utveckla CRPS varje år.

I granskningen av kliniska prövningsdata inkluderades sammanlagt 60 594 patienter för Gardasil/Silgard och Gardasil 9 och 42 047 patienter för Cervarix. Inga fall identifierades i Cervarix- och komparatorkohorterna. Incidensen av CRPS i de kliniska Gardasil/Silgard- och Gardasil 9-prövningarna understeg 1 fall per 10 000 personår, med liknande tal för Gardasil/Silgard och Gardasil 9 och motsvarande placebokohorter.

Det observerade antalet jämfört med det förväntade antalet spontana rapporter analyserades, vilket täckte ett stort antal scenarier inom underrapportering (från 1 – 100 procent rapportering) och inkluderade rapporter som inte helt uppfyllde de diagnostiska kriterierna för syndromet.

Totalt sett tyder inte jämförelserna av det observerade antalet med det förväntade antalet spontana rapporter på ett ökat antal CRPS-fall i relation till HPV-vacciner.

En utförlig granskning av rapporterna om CRPS visade heller inget konsekvent mönster vad gäller tid-till-debut (TTO, time-to-onset) efter vaccineringen eller några kliniska kännetecken.

Den vetenskapliga rådgivande gruppen (SAG, Scientific Advisory Group) fann även att de flesta rapporter om CRPS i granskningen inte verkade uppfylla de fastställda diagnostiska kriterierna för CRPS.

Totalt sett stödjer inte de tillgängliga uppgifterna ett orsakssamband mellan HPV-vacciner och CRPS.

POTS

POTS är ett systemiskt syndrom som länge varit känt under olika namn och där kunskapen fortfarande är liten. Enligt tillgängliga uppskattningar kan minst 150 flickor och unga kvinnor per miljon utveckla POTS varje år. POTS-patienter uppvisar vanligtvis kvarstående takykardi i över 10 minuter vid resning till stående, samt ökad hjärtfrekvens till över 120 slag per minut eller med ≥ 30 slag per minut, och hos barn och ungdomar under 19 års ålder med ≥ 40 slag per minut, utan arteriell hypertoni. En diagnos på POTS kan inte enbart bygga på dessa kriterier. Andra symtom (t.ex. synkope, trötthet, huvudvärk, yrsel, diafores, tremor, palpitationer, motionsintolerans, nära synkope vid resning till stående) varierar mellan patienterna och är i övrigt ospecifika.

I granskningen av kliniska provningsdata inkluderades sammanlagt 60 594 patienter för Gardasil/Silgard och Gardasil 9 och 42 047 patienter för Cervarix. Inga fall identifierades i Cervarix- och komparatorkohorterna. Incidensen av POTS i de kliniska Gardasil/Silgard- och Gardasil 9-provningarna understeg 1 fall per 10 000 personår, med liknande tal för Gardasil/Silgard/Gardasil 9 och motsvarande placebokohorter.

Totalt sett tyder inte jämförelserna av det observerade antalet med det förväntade antalet spontana rapporter, med samma scenarier som ovan för CRPS, på ett ökat antal POTS i relation till HPV-vacciner.

Efter en utförlig granskning av rapporterna framkom heller inget konsekvent mönster vad gäller tid-till-debut (TTO, time-to-onset) efter vaccineringen eller några kliniska kännetecken.

De allra flesta POTS-rapporter kom från ett centrum i Danmark (Brinth et al, 2015)¹. Detta centrum har nyligen publicerat mer information om dessa rapporter, som tyder på att vissa av dessa personer sannolikt har haft kroniskt trötthetssyndrom (CFS). Detta är i enlighet med den vetenskapliga rådgivande gruppens slutsatser att de flesta av de granskade rapporterna om POTS kan bättre motsvara definitionen på CFS eller åtminstone inbegripa vissa kännetecken på CFS.

I en studie av Donegan och kolleger (2013)², som använde utformningen självkontrollerad fallserie (och därför undviker frågan om användningen av differentialdiagnostik bland vaccinerade och ovaccinerade), utvärderades diagnoser på CFS, samt remisser från primärvården för ännu odiagnostiserade symtom på kronisk trötthet och utmattning, samt diagnoser för fibromyalgi, post-viralt syndrom och neurasteni. Studien fann inget samband mellan HPV-vaccin och något av de studerade tillstånden.

Totalt sett stödjer inte de tillgängliga uppgifterna ett orsakssamband mellan HPV-vacciner och POTS.

PRAC:s slutsatser

Över 80 miljoner flickor och kvinnor runt om i världen har nu fått dessa vacciner, och i vissa europeiska länder har de getts till 90 procent i åldersgruppen som rekommenderas för vaccination. Användningen av dessa vacciner förväntas förhindra många fall av cervixcancer och flera andra cancerformer och tillstånd som orsakas av HPV.

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

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

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 påträffades inga bevis för att de övergripande frekvenserna av dessa syndrom hos vaccinerade flickor skiljde sig från förväntade frekvenser i dessa åldersgrupper, även om hänsyn togs till möjlig underrapportering. PRAC noterade att vissa symtom på dessa syndrom kan överlappa med kroniskt trötthetssyndrom (CFS, även kallat myalgisk encefalomyelit eller ME). Resultaten av en stor publicerad studie² visade inte på något samband mellan HPV-vaccin och CFS. Eftersom många av rapporterna i granskningen har kännetecken på CFS och vissa patienter hade diagnoser på både POTS och CFS, ansågs dessa resultat vara relevanta för den aktuella utvärderingen.

Efter att ha beaktat all tillgänglig information drog PRAC slutsatsen att bevisen inte stödjer att HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) orsakar CRPS eller POTS. Nyttan med HPV-vacciner fortsätter att väga tyngre än deras risker.

Säkerheten för dessa vacciner bör fortsätta att noga övervakas. I detta bör ingå uppföljning av CRPS- eller POTS-rapporter för att bestämma relevanta kliniska kännetecken, att identifiera möjliga orsaker till POTS och CRPS utifrån breda sökstrategier såsom resultatdetaljer samt att jämföra rapporteringsfrekvenser mot tillgänglig information om den kända epidemiologin för POTS och CRPS.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för HPV-vacciner.
- PRAC övervägde de samlade inlämnade uppgifterna för det potentiella sambandet mellan HPV-vaccinering och uppträdandet av CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom) och POTS (posturalt ortostatiskt takykardiskt syndrom). I detta ingick inlämnade svar från innehavare av godkännande för försäljning, publicerad litteratur, Eudravigilance-data och resultatet från den vetenskapliga rådgivande gruppen för vacciner samt data från medlemsstater och information från allmänheten.
- PRAC noterade att CRPS och POTS inträffar i den allmänna ovaccinerade befolkningen och att de beskrevs i den medicinska litteraturen innan HPV-vacciner infördes.
- PRAC fann att de observerade jämfört med förväntade analyserna tog hänsyn till ett stort antal scenarier inom underrapportering, inräknat rapporter som inte helt uppfyllde de diagnostiska kriterierna för syndromen. I dessa analyser överensstämde totalt sett frekvenserna av dessa syndrom hos vaccinerade flickor med förväntade frekvenser i dessa åldersgrupper.
- PRAC noterade även att många av de granskade rapporterna om POTS delade kännetecken med kroniskt trötthetssyndrom (CFS). PRAC ansåg därför att resultaten av en stor publicerad studie, som inte visade på något samband mellan HPV-vaccin och CFS, var relevanta för den aktuella granskningen.

Efter att ha beaktat all tillgänglig information drog kommittén slutsatsen att beläggen inte stödjer ett orsakssamband mellan HPV-vaccinering och CRPS och/eller POTS. PRAC bekräftade att nytta-riskförhållandet för HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 och Silgard) är fortsatt gynnsamt och rekommenderar att godkännandena för försäljning upprätthålls.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP noterade PRAC:s rekommendationer till innehavarna av godkännande för försäljning avseende framtida övervakning. Det bestämdes att det är viktigt att tillämpa breda sökstrategier för att identifiera möjliga orsaker till CRPS och POTS samt att tillämpa pågående jämförelser av rapporteringsfrekvenser mot tillgänglig information om den kända epidemiologin för CRPS och POTS. I samband med detta kommenterade CHMP att dessa jämförelser bör beakta en sannolikt ökad medvetenhet om dessa syndrom för att säkerställa en lämplig tolkning av tillkommande data.

Övergripande slutsatser

CHMP finner som följd av detta att nytta-riskförhållandet för HPV-vacciner (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 och Silgard) är fortsatt gynnsamt och rekommenderar därför att godkännandena för försäljning upprätthålls.