

Lægemiddelstyrelsen
LMU
26. november 2015

Notat vedrørende ekstraordinær sikkerhedsgennemgang af HPV-vaccinerne

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har afsluttet en ekstraordinær gennemgang af sikkerheden ved HPV-vaccinerne med særligt fokus på syndromerne POTS og CRPS.

Konklusionen på undersøgelsen er, at data ikke understøtter en sammenhæng mellem HPV-vaccinerne og syndromerne CRPS og POTS. Der er fortsat en gunstig balance mellem fordele og risici ved HPV-vaccinerne, og derfor anbefaler EMA, at markedsføringstilladelseerne opretholdes.

Den ekstraordinære sikkerhedsgennemgang

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en ekstraordinær gennemgang af sikkerheden ved HPV-vaccinerne¹, i form af en såkaldt referral-procedure. Ved denne procedure kan et EU medlemsland henvise en mistanke om alvorlige bivirkninger til en gennemgang i EU's bivirkningskomite (PRAC)². Proceduren igangsættes formelt af Europa-Kommissionen.

Proceduren blev startet i juli 2015 efter anmodning fra Danmark. Baggrunden for Danmarks anmodning var en vedvarende bekymring blandt patienter og læger med hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af vaccinen. Sundhedsstyrelsen havde modtaget et uventet stort antal indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccine, især symptomer i form af hurtig puls ved skift fra liggende til ståenden stillingen, ledsaget af bl.a. svimmelhed, hjertebanken, hovedpine og træthed. Symptombilledet betegnes postural ortostatisk tachycardi syndrom (POTS).

Parallelt hermed havde især de japanske myndigheder modtaget et uventet stort antal indberetninger om et smertesyndrom, complex regional pain syndrome (CRPS).

Bivirkningskomiteen PRAC besluttede på mødet i juli måned 2015 at

- proceduren skulle omfatte vaccinerne Gardasil® (den 4-valente og den 9-valente), Silgard® og Cervarix®.
- proceduren skulle omfatte syndromerne CRPS og POTS (diagnostiske kriterier som angivet i tabel 1 og 2 i *assessment*-rapporten som vedhæftet).
- lægemiddelvirksomhederne³ skulle indsende alle tilgængelige oplysninger fra kliniske forsøg, modtagne indberetninger af bivirkninger og videnskabelige undersøgelser offentliggjort i litteraturen, fra tidspunktet for påbegyndt markedsføring til 15. juni 2015. Oplysningerne skulle være ledsaget af en detaljeret gennemgang af de individuelle bivirkningsindberetninger, beskrivelse af metode for søgning i bivirkningsdatabasen, samt en beregning af antal forventede

¹ Cervarix®, Gardasil®, Gardasil 9®, Silgard®.

² Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC, der den videnskabelige komite for vurdering af bivirkninger under det europæiske lægemiddelagentur (EMA).

³ Som er indehavere af markedsføringstilladelseerne til de pågældende HPV-vacciner.

tilfælde af POTS hhv CRPS (baggrundsforekomst) i forhold til det observerede antal tilfælde.

- der skulle afholdes et ekspertmøde med deltagelse af fast tilknyttede eksperter (medlemmerne af EMA's Scientific Advice Group for vacciner) samt inviterede eksperter.
- Storbritannien blev udpeget til rapporteur⁴. Sverige og Belgien blev udpeget til co-rapporteur.

Ud over det materiale, som PRAC havde anmodet lægemiddelvirksomhederne om at indsende, blev der også indsendt flere andre uopfordrede bidrag til proceduren.

Således sendte Sundhedsstyrelsen d. 4. september 2015 en rapport til EMA med detaljeret gennemgang af de danske indberetninger om formodede bivirkninger, som er klassificeret som alvorlige, samt en rapport udarbejdet af WHO's samarbejdscenter for bivirkninger.

Ud over det danske bidrag indsendte det hollandske bivirkningscenter LAREB en særskilt beskrivelse af en række indberetninger fra deres database.

EMA har også modtaget et stort antal forskellige bidrag med beskrivelser fra forskellige privatpersoner og patientorganisationer.

Alle bidrag har været overvejet i forbindelse med proceduren.

Ekspertmødet fandt sted i oktober 2015. Alle eksperter havde forud for mødet deklareret deres eventuelle interessekonflikter, og EMA havde foretaget en vurdering heraf. Alle eksperter havde fået tilsendt PRACs foreløbige *assessment*-rapport, der indeholdt en vurdering af oplysningerne modtaget fra firmaerne, en vurdering af studier offentliggjort i litteraturen og en vurdering af rapporten indsendt af Sundhedsstyrelsen.

PRAC havde bedt eksperterne besvare spørgsmål om den tilgrundliggende mekanisme (patofysiologien) for POTS og CRPS, om styrken af den information, der kædede HPV-vaccine sammen med POTS og CRPS, om hvorvidt der var særlige karakteristika som burde monitoreres, og om der var behov for yderligere undersøgelser.

Bivirkningskomiteen traf beslutning på et møde i november 2015, og sendte konklusion og anbefalinger videre til Komiteen for humane lægemidler (CHMP).

CHMP, som vedtager EMAs endelige udtalelse, tilsluttede sig PRACs konklusion og anbefalinger på et møde den 16.-19. november 2015. CHMP bemærkede, at der ved fremadrettede analyser af rapporter om POTS og CRPS bør tages højde for den øgede opmærksomhed på disse syndromer.

Sidste trin i proceduren er en afgørelse fra Europa-Kommissionen, som forventes at komme i løbet af ugen 23.-27. november 2015.

EMAs konklusion

Konklusionen på undersøgelsen er, at data ikke understøtter en sammenhæng mellem HPV-vaccinerne og syndromerne CRPS og POTS. PRAC bekræftede, at der fortsat er en gunstig balance mellem fordele og risici ved HPV-vaccinerne og anbefaler, at markedsføringstilladelse opretholdes.

⁴ PRAC medlemmerne for disse lande blev udpeget til rapporteur / co-rapporteur og har haft ansvaret for at vurdere tilgængelige oplysninger på vegne af EU.

I rapporten fra EMA bemærkes i øvrigt, at

- PRAC har vurderet alle de indsendte data i forhold til en mulig sammenhæng mellem HPV-vaccination og forekomsten af complex regional pain syndrome (CRPS) og postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS). Undersøgelsen er bl.a. baseret på svar indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, publiceret litteratur, EudraVigilance data og resultaterne fra Scientific Advisory Group (SAG) vedrørende vacciner samt data leveret af medlemslandene og information fra offentligheden.
- PRAC i undersøgelsen har bemærket, at CRPS og POTS forekommer i den ikke-vaccinerede befolkning generelt og er beskrevet i den medicinske litteratur, før HPV-vaccinerne kom på markedet.
- PRAC har vurderet, at der i analysen af antallet af observerede i forhold til forventede indberetninger blev taget højde for en lang række underrapporteringsscenarier og inkluderet indberetninger, som ikke opfyldte alle de diagnostiske kriterier for syndromerne. Samlet set viste analyserne, at forekomsten af syndromerne hos vaccinerede piger svarede til den forventede forekomst hos disse aldersgrupper.
- PRAC bemærkede også, at størstedelen af de gennemgåede indberetninger om POTS mere hensigtsmæssigt kunne være blevet beskrevet som havende fællesstræk med kronisk træthedssyndrom. Derfor fandt PRAC, at resultaterne fra et stort publiceret studie, der ikke viste sammenhæng mellem HPV-vaccine og kronisk træthedssyndrom, var særlig relevante for den igangværende undersøgelse.

EMAs vurdering af den danske forskning

Det skal endelig bemærkes, at EMA i forbindelse med deres gennemgang af den danske forskning har påpeget, at der er en række mulige fejlkilder i den måde forskerne ved Synkopecenteret på Frederiksberg Hospital har udvalgt patienter på, og de metoder der er anvendt i de videnskabelige opgørelser. Fejlkilder, som i følge EMA, gør det svært at anvende undersøgelse til at vurdere en mulig sammenhæng med vaccinen og syndromet POTS, da resultaterne lige så godt kan være udtryk for forekomsten af syndromet i sig selv.