

# Lægemiddelstyrelsens oversættelse af afsnit 5-6 af PRACs vurderingsrapport for art.20 procedure for HPV vacciner dateret d.11. november 2015. (Uofficiel oversættelse)

## 5. Overordnet diskussion og konklusioner

Human papillomavirus (HPV) vacciner har været godkendt i den Europæiske Union siden 2006 til forebyggelse af livmoderhalskræft og andre kræftformer forårsaget af HPV-infektion. Den rutinemæssige overvågning af formodede bivirkninger har rejst spørgsmål om en mulig sammenhæng mellem brugen af HPV-vacciner og særligt to syndromer, som kaldes CRPS og POTS. Disse syndromer har tidligere været underlagt gentagne undersøgelser, som PRAC har gennemført.

Den 9. juli 2015 igangsatte Europa-Kommissionen derfor en gennemgang i henhold til artikel 20 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 på baggrund af lægemiddelovervågningsdata og anmodede EMA om at vurdere problemstillingen.

PRAC anmodede indehaverne af markedsføringstilladelse om at tilsende data og analyser angående CRPS og POTS fra kliniske forsøg og post-marketing sikkerhedsdata og tog også højde for publiceret litteratur, data fra EudraVigilance, rapporter indsendt fra medlemslandene, herunder Danmark, samt oplysninger fra Japan og information indsendt frivilligt af offentligheden. Der blev indhentet ekspertviden angående vacciner fra Scientific advisory group (SAG); SAG's ekspertise blev yderligere suppleret med andre Europæiske eksperter inden for disse syndromer samt inden for neurologi, kardiologi og farmakoepidemiologi.

### CRPS

CRPS er defineret som vedvarende smerte, som er ude af proportion med den udløsende skade, og kan være forbundet med tegn og symptomer på dysautonomi og er oftest begrænset til en ekstremitet. CRPS ses typisk efter et traume, herunder et brud på håndleddet eller operation af karpaltunnelsyndrom, eller immobilisering af en ekstremitet. Det er vanskeligt at definere symptomdebut for CRPS, da syndromet normalt kun diagnosticeres fra det tidspunkt, hvor den normale bedring af det udløsende traume burde have indtruffet, og ofte først opdages noget tid efter hos de patienter, som fortsætter med at have smerter. Tilgængelige estimater peger på, at der i befolkningen generelt er ca. 150 piger og unge kvinder pr. million i aldersgruppen 10 til 19 år, som udvikler CRPS hvert år.

I gennemgangen af data fra kliniske forsøg blev i alt 60.594 forsøgspersoner inkluderet for Gardasil/Silgard og Gardasil 9, mens det for Cervarix var 42.047 forsøgspersoner. Der blev ikke fundet nogen tilfælde i Cervarix-gruppen eller komparator-gruppen. Forekomsten af CRPS i de kliniske forsøg for Gardasil/Silgard og Gardasil 9 var under 1 tilfælde pr. 10.000 personår og sammenlignelig i Gardasil/Silgard/Gardasil 9-grupperne og tilsvarende placebo-grupper.

Der blev gennemført en analyse af det observerede versus forventede antal af spontane indberetninger, herunder en række forskellige underrapporteringsscenarier (fra 1-100% indberetning). Heri blev også medtaget indberetninger, der ikke opfyldte alle diagnostiske kriterier for syndromet.

Generelt peger sammenligningen af det observerede i forhold til det forventede antal af spontane indberetninger ikke på en øget forekomst af CRPS relateret til HPV-vaccinerne.

Derudover viste den detaljerede gennemgang af indberetningerne om CRPS ikke noget entydigt mønster hvad angår tiden fra vaccination til symptomdebut eller kliniske karakteristika.

SAG konkluderede også, at de fleste af indberetningerne om CRPS ikke syntes at opfylde de etablerede diagnostiske kriterier for CRPS.

Samlet set understøtter de tilgængelige data ikke en kausal sammenhæng mellem HPV-vaccinerne og CRPS.

### POTS

POTS er et systemisk syndrom, som længe har været kendt under andre navne, hvorom viden stadig er ringe. Tilgængelige estimater peger på, at mindst 150 piger og unge kvinder pr. million kan udvikle POTS hvert år. Patienter med POTS har typisk takykardi, som varer længere end 10 minutter, efter de har rejst sig op, samt en stigning i pulsen til mere end 120 slag i minuttet eller med  $\geq 30$  slag i minuttet; hos børn og unge under 19 år med  $\geq 40$  slag i minuttet, uden arterial hypotension. Diagnosen POTS kan ikke stilles på disse kriterier alene – andre symptomer (fx synkope, træthed, hovedpine, svimmelhed, diaforese, rysten, palpitationer, motionsintolerance, nærbesvimelse når man rejser sig) varierer fra patient til patient og er i øvrigt uspecifikke.

I gennemgangen af data fra kliniske forsøg blev i alt 60.594 forsøgspersoner inkluderet for Gardasil/Silgard og Gardasil 9, mens det for Cervarix var 42.047 forsøgspersoner. Der blev ikke fundet nogen tilfælde i Cervarix-gruppen eller komparator-gruppen. Forekomsten af POTS i de kliniske forsøg for Gardasil/Silgard og Gardasil 9 var under 1 tilfælde pr. 10.000 personår og sammenlignelig i Gardasil/Silgard/Gardasil 9-grupperne og tilsvarende placebo-grupper.

Generelt peger sammenligningerne af det observerede i forhold til det forventede antal af spontane indberetninger – med de samme scenarier som beskrevet ovenfor for CRPS – ikke på en øget forekomst af POTS relateret til HPV-vaccinerne.

Derudover viste den detaljerede gennemgang af indberetningerne om POTS ikke noget entydigt mønster hvad angår tiden fra vaccination til symptomdebut eller kliniske karakteristika.

Langt størstedelen af POTS-indberetningerne kom fra et center i Danmark (Brinth et al, 2015). Dette center har for nylig publiceret yderligere information fra disse indberetninger, som peger på, at det er sandsynligt, at nogle af de berørte personer sandsynligvis kan have haft kronisk træthedssyndrom. Dette er i overensstemmelse med SAG's konklusion om, at de fleste af de gennemgåede indberetninger om POTS er mere forenelige med definitionen på kronisk træthedssyndrom eller i det mindste indeholder nogle af trækene ved kronisk træthedssyndrom.

Et studie af Donegan mfl. fra 2013, som anvendte et såkaldt "self-controlled case series design" (og derved undgik problematikken ved differentieret diagnosepraksis for vaccinerede og ikke-vaccinerede), undersøgte diagnoser på kronisk træthedssyndrom samt henvisninger fra almen praksis vedrørende endnu ikke diagnosticerede symptomer på kronisk træthed og udmattelse samt diagnoser på fibromyalgi, postviralt syndrom og neurasteni. Studiet fandt ingen sammenhæng mellem HPV-vaccine og nogen af de undersøgte lidelser.

Samlet set understøtter de tilgængelige data ikke en kausal sammenhæng mellem HPV-vaccinerne og POTS.

### Overordnede konklusioner

Flere end 80 millioner piger og kvinder på verdensplan har fået disse vacciner, og i nogle europæiske lande er vaccinerne givet til 90% af den aldersgruppe, som man anbefaler bliver vaccineret. Brug af vaccinerne forventes at kunne forebygge mange tilfælde af livmoderhalskræft og andre kræftformer og lidelser forårsaget af HPV.

Symptomer på CRPS og POTS kan have sammenfald med andre lidelser, hvilket gør det svært at stille en diagnose, såvel hos befolkningen generelt som hos vaccinerede personer. Estimerer peger dog på, at der i befolkningen generelt vil være ca. 150 piger og unge kvinder pr. million i aldersgruppen 10 til 19 år, som udvikler CRPS hvert år, og mindst 150 piger og unge kvinder pr. million, som udvikler POTS hvert år. Undersøgelsen fandt ikke belæg for, at forekomsten af disse syndromer hos vaccinerede piger var anderledes end den forventede forekomst i disse aldersgrupper, heller ikke når der tages højde for en eventuel underrapportering. PRAC bemærkede i undersøgelsen, at nogle af symptomerne på syndromerne kan overlape med kronisk træthedssyndrom (CFS, også kaldet myalgisk encefalomyelitis eller ME). Resultaterne fra et stort publiceret studie<sup>1</sup> viste ingen sammenhæng mellem HPV-vaccine og kronisk træthedssyndrom. Da mange af de indberetninger, som er gennemgået i undersøgelsen, indeholder oplysninger, der har fællestræk med kronisk træthedssyndrom, og nogle af patienterne havde diagnoser på både POTS og kronisk træthedssyndrom, blev resultaterne herfra betragtet som relevante for den igangværende undersøgelse.

Under hensyntagen til den samlede tilgængelige information konkluderede PRAC, at data ikke understøtter, at HPV-vaccinerne (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) forårsager CRPS eller POTS. Fordelene ved HPV-vaccinerne overstiger stadig risiciene.

Vaccinernes sikkerhed skal fortsat overvåges nøje. Overvågningen bør indebære opfølgning på indberetninger om CRPS eller POTS for at fastlægge relevante kliniske karakteristika, identifikation af mulige tilfælde af POTS og CRPS baseret på brede søgestrategier herunder oplysninger om udfald og sammenligning af den indberettede forekomst med den tilgængelige viden om epidemiologien for POTS og CRPS.

---

<sup>1</sup> Donegan et al, (2013) Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*; 31(43): 4961-7

## 6. Grundlaget for PRAC's anbefaling

Følgende ligger til grund for PRAC's anbefaling:

- EMA's bivirkningskomité (PRAC) indledte i henhold til artikel 20 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 en undersøgelse af HPV-vacciner.
- 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 markedsføringstilladelselserne, publiceret litteratur, EudraVigilance data og resultaterne fra Scientific advisory group (SAG) vedrørende vacciner samt data leveret af medlemslandene og information indsendt fra offentligheden.
- PRAC har i undersøgelsen 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.

Efter at have taget stilling til al tilgængelig information konkluderede PRAC, at data ikke understøtter en kausal sammenhæng mellem HPV-vaccination og CRPS og/eller POTS. PRAC bekræftede, at balancen mellem fordele og risici fortsat er positiv for HPV-vaccinerne (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 og Silgard) og anbefalede, at markedsføringstilladelselserne ikke ændres.