LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DAC DATA ANALYTICS CENTRE | LÆGEMIDDELSTYRELSEN DANISH MEDICINES AGENCY

Kronisk urticaria (nældefeber) bekræftet som bivirkning til Spikevax vaccinen

- Et eksempel på Lægemiddelstyrelsens arbejde med signalvalidering i lægemiddelovervågningen

Lægemiddelstyrelsens Enhed for Lægemiddelovervågning og Datanalysecenteret

Formål

At re-validere signalet vedrørende kronisk urticaria som bivirkning til COVID-19 mRNA-vaccinerne.

Baggrund

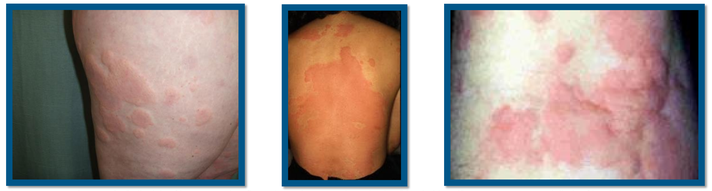
Historik i sagen

- PRAC har tidligere afvist årsagssammenhængen pga. utilstrækkelig data, og en genåbning af undersøgelserne vil derfor kræve væsentlig ny information.
- Efterår 2022: Patienterstatningen finder grundlag for at anerkende erstatningssager vedr. kronisk urticaria som en bivirkning til COVID-19 mRNA-vaccinerne, selvom det på daværende tidspunkt ikke var en kendt bivirkning jf. vaccinernes produktinformation.
- Efterår 2023: Lægemiddelstyrelsen (LMST) vurderede at datagrundlaget for en årsagssammenhæng skulle undersøges på ny.

Urticaria (nældefeber)

- Kløende udslæt, som kan opstå i løbet af minutter (Figur 1).
- Forsvinder <24 timer, men nye elementer kan opstå.
- Kan udløses af bl.a. lægemidler.
- Kan være ledsaget af angioødem.
- Betegnes som kronisk, ved daglige/tilbagevendende udbrud i mere end 6 uger.
- Har ofte en negativ indvirkning på livskvaliteten.
- Kan i svære tilfælde være invaliderende.
- Opstår som følge af histaminfrigørelse fra immunsystemets mastceller.

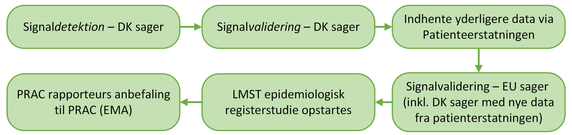
Det tyder på at kronisk urticaria kan udløses af Spikevax gennem direkte aktivering af mastcellerne, hvilket resulterer i histaminfrigørelse, der kan forårsage urticaria.



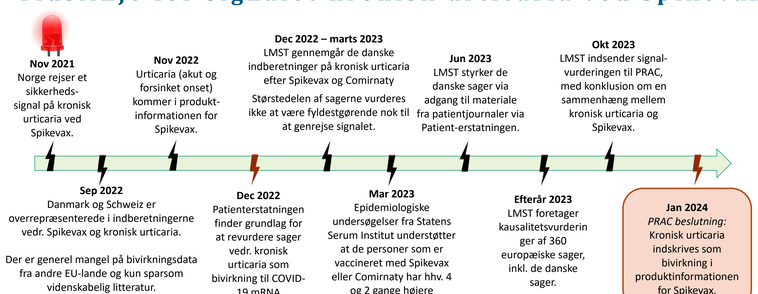
Figur 1. Urticaria kan opstå på alle dele af kroppen og kan flytte sig rundt. Her er vist urticaria på henholdsvis lår og ryg, samt et nærbillede af kvadler. Billeder fra Sundhed.dk

Metode og forløb

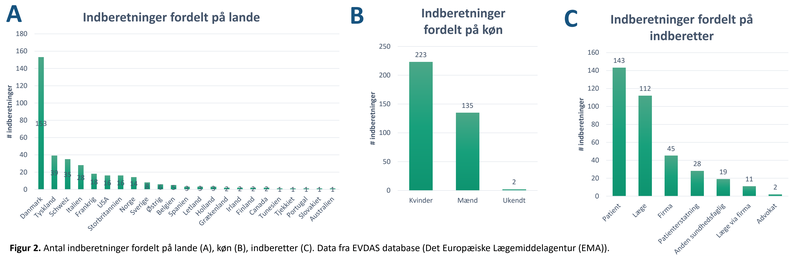
Signalvalideringens faser i Lægemiddelstyrelsen



Tidslinje for signalet kronisk urticaria ved Spikevax



Resultater: Indberetninger



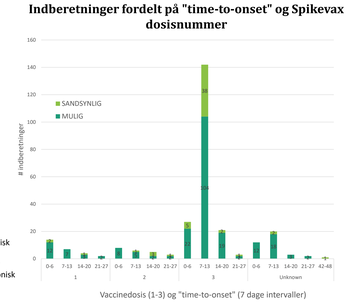
Figur 2. Antal indberetninger fordelt på lande (A), køn (B), indberetter (C). Data fra EVDAS database (Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)).

Resultater: Signalvalidering

Tabel 1. Indberetninger på kronisk urticaria efter Spikevax vaccine vurderet til at have sandsynlig eller mulig årsagssammenhæng.

	Alder (år)	Køn (antal)	TTO (dage)	Dosis 1/2/3	Alvorlig	Medicinsk bekræftet	Positiv 'gen-udfordring'
Sandsynlig (N=58)	15-57 18-39: N=49	K=39 M=19	1-45	N= 3/6/46	N = 21 (36 %)	N = 41 (71 %)	N = 10 (17 %)
Mulig (N=228)	18-87 18-39: N=161	K=132 M=94	0-25	N = 25/17/151	N = 96 (42 %)	N = 110 (48 %)	N = 7 (3,1 %)

Totalt antal indberetninger N=360. Øvrige indberetninger er vurderet til usandsynlig (N=33), betinget (N=9), ikke vurderbar (N=32). Dosis 1/2/3 beskriver efter hvilken vaccinationsdosis kronisk urticaria blev diagnosticeret. Dosisnummer var ukendt i 3 sandsynlige og 35 mulige sager.

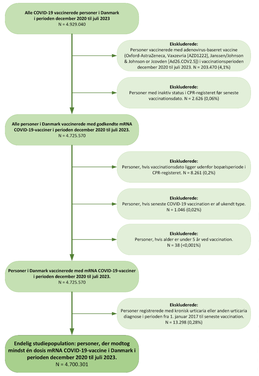


Figur 3 (til højre). Indberetninger fordelt på "time-to-onset" (TTO; tid mellem vaccination og bivirkning) for kronisk urticaria og Spikevax dosisnummer i sager med sandsynlig (n=58) og mulig (n=228) årsagssammenhæng. Vaccinedosisnummer er repræsenteret ved dosis 1 (n=28), 2 (n=23), 3 (n=197) samt ukendt dosis (n=38). TTO er repræsenteret i antal dage fra seneste vaccine dosis angivet i intervaller på 7 dage. Langt de fleste tilfælde af kronisk urticaria er opstået efter 3. Spikevax dosis og indenfor 7-13 dage. Data fra EVDAS database (Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)).

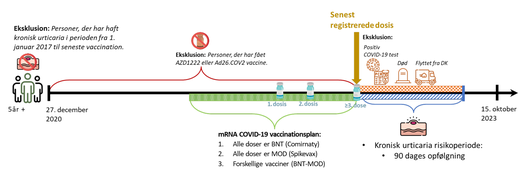
Foreløbige Resultater

Registerundersøgelse af kronisk urticaria

A Population og ekskluksionskriterier



B Studiedesign og tidslinje



C

Tabel 2. Risiko for kronisk urticaria ved COVID-19 mRNA-vacciner

Vaccineplan	Observeret	Forventet	Person-år	EAR[1]	SIR (95% CI)[2]
Forskellige vacciner (BNT-MOD)	5	6	32,430	-10.7	0.46 (0.12-1.20)
BNT	105	175	898,970	-7.6	0.61 (0.50-0.73)
MOD	55	18	94,740	38.0	3.00 (2.27-3.88)

[1]Absolut overrisiko (Excess Absolute Risk, EAR) = [(observeret/forventet)/(person-år)]*100,000
[2]Standardiseret incidensrate (SIR) = observeret/forventet ratio (justeret for køn og alder) med 95% konfidens-interval. Forventet antal tilfælde er baseret på incidensraten for kronisk urticaria i den generelle befolkning før udrulningen af COVID-19 vaccinationsprogrammet (2017-2019). **BNT** = BNT162b2, BioNTech-Pfizer mRNA vaccine, Comirnaty; **MOD** = mRNA-1273, Moderna mRNA vaccine, Spikevax

D

Tabel 3. Risiko fordelt på køn og alder (Spikevax)

Køn	Alder	Observeret	Forventet	Person-år	EAR[1]	SIR (95% CI)[2]
Kvinder	18-39 år	20	11	29,670	37.1	2.00 (1.32-3.04)
Mænd	18-39 år	20	4	34,160	49.7	5.20 (3.39-7.98)
Kvinder	40 år +	5	4	14,900	16.6	1.71 (0.77-3.80)
Mænd	40 år +	5	2	15,780	19.3	2.56 (1.06-6.14)

Figur 4. Registerstudie på kronisk urticaria efter COVID-19 mRNA-vaccination. (A) Studiepopulation og systematiske ekskluksionstrin. (B) Studiedesign og tidslinje. (C) Resultater af registerstudiet, som viser at personer, der har har fået homolog Spikevax (MOD) vaccineplan har 3 gange større risiko (SIR) for at udvikle kronisk urticaria i fht. befolkningen generelt. (D) Yderligere analyse viser at risikoen er størst hos yngre mænd i aldersgruppen 18-39 år, som har 5 gange større risiko for at udvikle kronisk urticaria efter Spikevax, i forhold til befolkningen generelt.

Opsummering og konklusion

Signal validering - Ud af 360 europæiske sager:

- Er de fleste sager fra Danmark, Tyskland, Schweiz og Italien.
- Omhandler de fleste sager kvinder.
- Er de fleste sager modtaget fra patienter, læger og medicinalfirmaer.

LMST har vurderet 58 sager til at have en sandsynlig sammenhæng mellem kronisk urticaria og Spikevax, mens 228 sager er vurderet til at have en mulig sammenhæng.

De fleste kronisk urticaria tilfælde er opstået efter 3. dosis med Spikevax og indenfor 7-13 dage.

Registerstudie – Resultater baseret på 4.700.300 personer (> 5 år) i Danmark:

- Personer, der alene har fået Spikevax vaccinen som del af deres covid-19 vaccination, har 3 gange større risiko for at udvikle kronisk urticaria, i forhold til baggrundsbefolkningen.
- Yngre mænd er i øget risiko for at udvikle kronisk urticaria efter Spikevax.

Konklusion

LMST og PRAC har vurderet at kronisk urticaria er en mulig bivirkning til Spikevax, hvilket nu medfører en opdatering af produktinformationen.

Dette arbejde er resultatet af et samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen, Patienterstatningen og Statens Serum Institut.

Copyright © 2023 Lægemiddelsstyrelsen