



Säkerhetsuppföljning för Pandemrix med fokus på signal om narkolepsi

Charlotta Bergquist

Ingemar Persson

Nils Feltelius

2011-01-29

Läkemedelsverket

Charlotta Bergquist, vaccinexpert

Med.Dr., Klinisk utredare

Nils Feltelius, senior expert

Docent, specialistläkare

Ingemar Persson, senior expert

Professor, ämnesområdesansvarig och expert för övervakning av läkemedelssäkerhet

Lars Dagerholt, Kommunikationsdirektör

Maria Szirmai, utredare och koordinator

Christina Brandt, projektledare och administratör

Agenda

- **Läkemedelsverkets uppdrag**
- **Godkännande av Pandemrix**
- **Biverkningsrapportering i Sverige**
- ***Signalen om narkolepsi***
- ***Pågående studier***
 - Registerstudier
 - Fallinventering
 - EU-projekt
- **Frågor och svar**

Läkemedelsverket

En statlig myndighet med uppdraget att främja folk- och djurhälsan i Sverige.

Huvuduppgift:

Se till att *läkemedel (t.ex. vaccin)* är säkra, effektiva, av god kvalitet och att de används ändamålsenligt och inte missbrukas.



Godkännande av Pandemrix

Charlotta Bergquist

2011-01-29

Influensapandemi

- **Pandemi = världsomfattande spridning av smitta**
- **Vid en pandemi befarar man**
 - Många svårt sjuka och många dödsfall
 - Stor belastning på vården (dels många patienter, dels hög sjukfrånvaro)
 - Samhällspåverkan på grund av många sjukdomsfall samtidigt
- **Smittspridning snabb**
- **Vaccin mycket viktigt för att mildra effekterna av en pandemi**
 - hygien
 - resebegränsningar

Strategi för att snabbt hantera godkännande av pandemivaccin inom EU

- **Målsättning: att se till att vaccin kan tas fram så snabbt som möjligt utan att ge avkall på kvalitetskrav i händelse av en pandemi**
- **Krav på vaccinet:**
 - Ge snabbt och tillräckligt immunsvaret i en befolkning som inte har tidigare immunitet
 - Acceptabel biverkningsbild

Godkännande av läkemedel inom EU: Pandemrix

- **Central procedur**
 - Två länder gör utredningen (Storbritannien och Nederländerna för Pandemrix)
 - Alla andra länder (26) kan ta del av ansökan och utredning samt ställa frågor och kommentera
 - Sverige tog aktiv del i utredningen och hade inga kvarstående invändningar
 - Godkänns för hela EU samtidigt av Europeiska Kommissionen (EC)

Pandemivacciner

Prototypvacciner

- **Ett vaccin som innehåller en influensastam som inte cirkulerat i befolkningen tidigare (immunitet saknas)**
- **Godkänns men får inte säljas, då det inte skyddar mot någon relevant influensastam**
- **När pandemi inträffar genomför man ett stambyte i vaccinet och kan då godkänna det nya vaccinet snabbt baserat på tidigare data med prototypvaccinet (ändringsansökan)**

Vad är Pandemrix?

- **Vaccin mot influensa A/H1N1 (svininfluensa)**
- **Innehåller**
 - influensa A/H1N1 15 µg
 - adjuvanterat med AS03 (skvalen och e-vitamin)
- **Prototypvaccinet godkändes 20 maj 2008 (EC)**
- **Godkändes för användning i pandemin september 2009**

Uppfyllda Pandemrix kraven vid godkännandet?

- **Pandemi deklarerades av WHO juni 2009**
- **Immunologiska svar:**
 - Ja, de uppställda kriterierna var uppfyllda
- **Säkerhet:**
 - Ja, säkerhetsdatabasen var väsentligt större än kraven (ca 5000 personer ingick, minimikrav 300)
 - Första barnstudien klar (300 barn 3-11 år)
 - Ingen signal om allvarliga biverkningar fanns
- **Uppföljningsprogram fanns**

Pandemrix – narkolepsi

EU-utredning

- **Sverige uppmärksammade signalen**
 - skickade ut information och begäran om uppgifter från övriga EU-länder
- **Ungefär samtidigt signal även i Finland**
- **EU startar en procedur för omprövning av Pandemrix säkerhet med anledning av narkolepsi (art 20) aug 2010**
- **Proceduren är förlängd till juli 2011**

EU-utredningen (forts.)

- **Företaget åläggs att besvara en rad frågor**
 - hur många fall rapporteras globalt
 - mönster? (ålder, riskfaktorer?)
 - tillverkningssatser?
- **Företaget åläggs att genomföra studier**
- **Företaget är skyldigt att tillhandahålla global säkerhetsdatabas för sina produkter och rapportera om signaler**
- **Studier som genomförs av andra (VAESCO, enskilda myndigheter) tas också in i slutrapporten**

VAESCO, ett europeiskt samarbete för att öka kunskap om biverkningar i samband med vaccinationsprogram.

Sammanfattning: godkännande - uppföljning

- **Pandemrix uppfyllde de krav som ställs på pandemivacciner**
- **Läkemedelsverket har medverkat till många av de specifika rekommendationer som gavs i Sverige (Socialstyrelsen)**
- **Läkemedelsverket agerar tillsammans med övriga myndigheter inom EU för att uppmärksamma biverkningssignaler**
- **Signalen uppmärksammades tidigt och information spreds**
- **Noggrann utredning högt prioriterad inom Läkemedelsverket**



Biverkningsrapportering i Sverige

Ingemar Persson
2011-01-29

Hur har biverkningar för Pandemrix övervakats?

- Källor till kunskap om biverkningar
 - Kliniska studier
 - Spontanrapporter från sjukvården
 - Rapporter från konsumenter direkt
- Läkemedelsföretaget har global säkerhetsdatabas
- Myndigheter i enskilda länder har nationellt ansvar
- Inom EU finns gemensam databas för biverkningar

Säkerhetsuppföljningen

- **Sverige/Läkemedelsverket:**
 - Stimulerad biverkningsrapportering, via särskild INFORMATION till sjukvården
 - Intensifierat signalarbete: Regionala biverkningscentra, Farmakovigilansenheten Läkemedelsverket
 - Regelbundna kommunikationer
 - Studier: Samverkan Karolinska Institutet, Stockholms Läns Landsting

Säkerhetsuppföljningen

- **EU/EMA: Inriktning på autoimmuna, neurologiska biverkningar**
 - Företagen: snabba biverkningsrapporter, utvidgad riskhanteringsplan, täta säkerhetsrapporter
 - Myndigheterna i EU: *prioriterad verksamhet*, samverkan, expertgrupper, forskning

EMA, European Medicines Agency, det europeiska läkemedelsverket

Biverkningsrapporterna till Läkemedelsverket

- **Perioden okt 2009 - mars 2010: 6.1 miljoner (600 tusen barn) vaccinerades med Pandemrix**
 - => Löpande sammanställningar, ”**slutlig**” **2010-05-04:**
 - 2 150 rapporter från sjukvården
 - 2 230 från konsumenter
- **Vad blev resultatet?**
 - Lokala reaktioner, influensa symptom, allergiska reaktioner
 - Neurologiska, immunologiska tillstånd: ej oroväckande
 - Barn, gravida: inga oväntade reaktioner
- **Slutsatser: Många vaccinerade, ”betryggande” bild**
- **Perioden från april 2010: cirka 200 rapporter, varav 57 för narkolepsi**

Slutsatser 2010

- **Biverkningsrapporter till Läkemedelsverket under pandemin fram till sommaren 2010:
bild av en betryggande säkerhet för Pandemrix**
 - Också i andra EU-länder
- ***Dock ny signal om narkolepsi efter Pandemrix, sommaren 2010***
 - Fokus för informationen



Signalen om narkolepsi i Sverige

Sammanställt av Birgitta Grundmark

Expert vid Enheten för farmakovigilans

Narkolepsi-signalen

Juli 2010

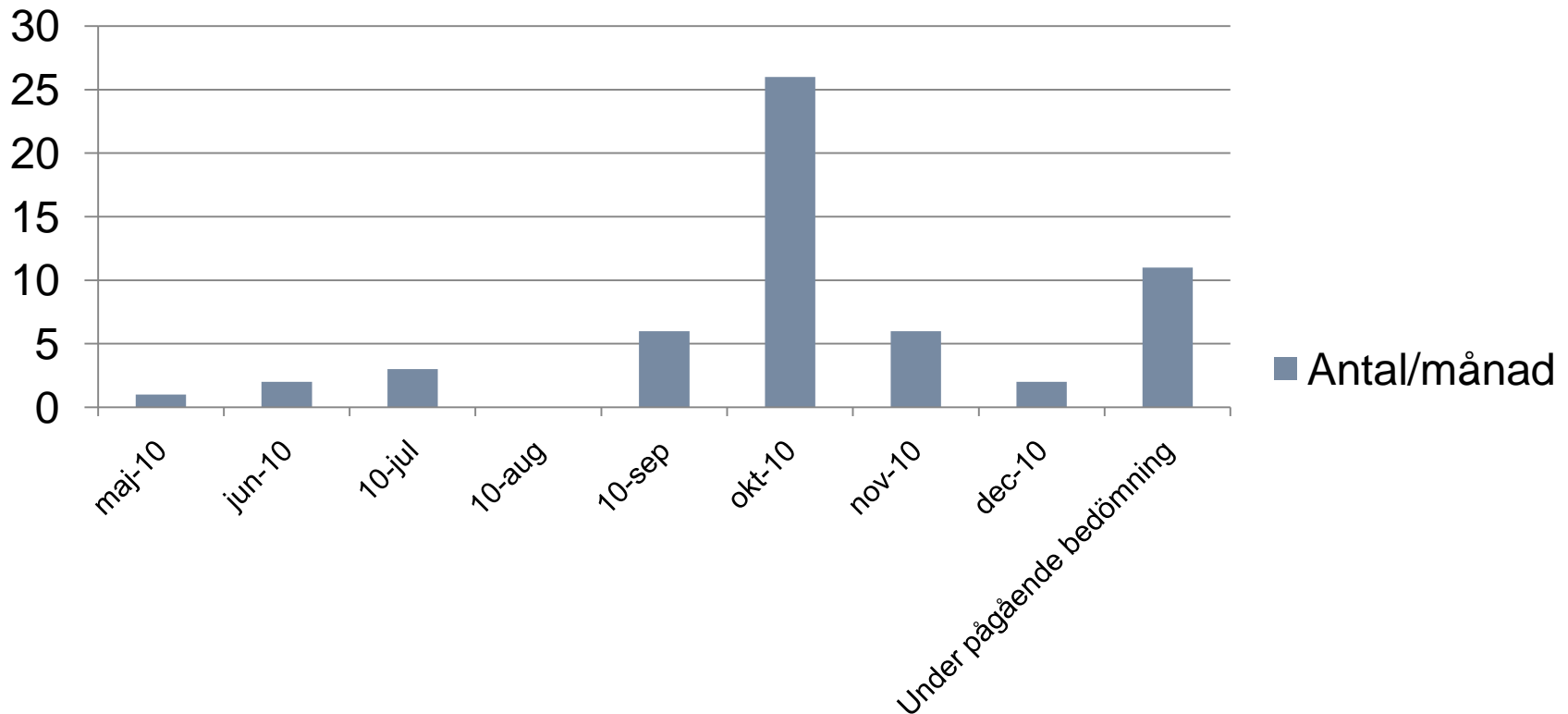
- **Första 6 fallen från sjukvården - samme rapportör – narkolepsispecialist**
- **Alla rapporter från samma landsände**
- **LV bildar särskild utredningsgrupp för signalen**

Augusti 2010

- **Inga nya fall**
- **Kvällstidningsartikel om narkolepsi**
- **Uppmärksamhet i Finland om egna narkolepsifall**
- **Dessutom rapporter från konsumenter/patienter**
 - Inom 2-3 veckor rapporteras cirka 20 fall av narkolepsi/narkolepsilika symtom

Antal bedömda fall av narkolepsi från sjukvårdens biverkningsrapporter

Antal/månad

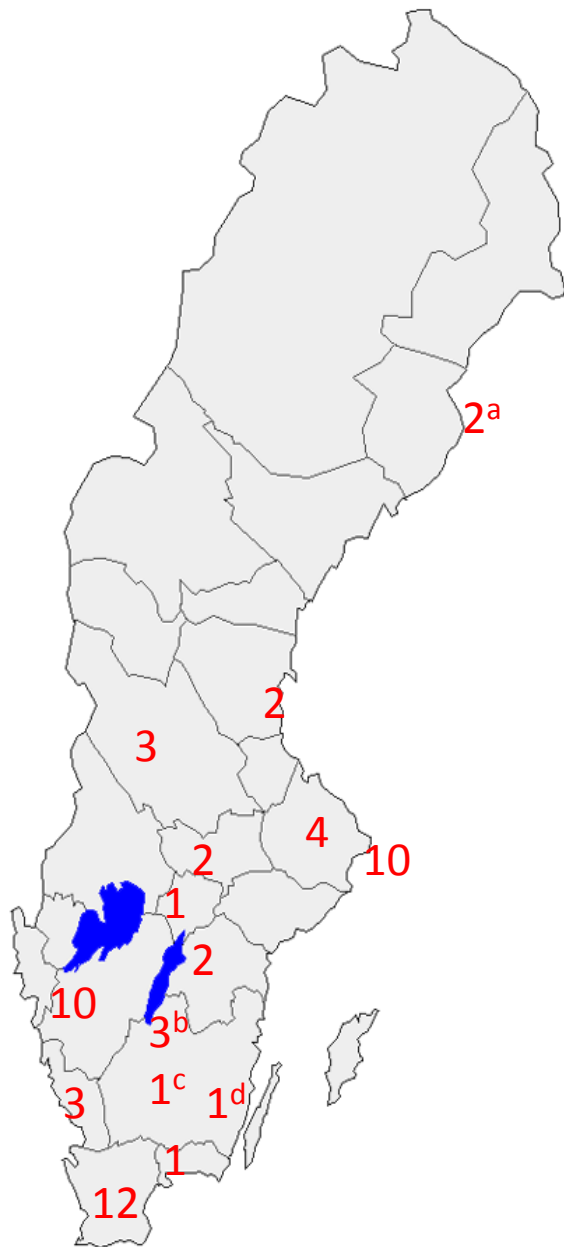


Narkolepsi-signalen

Inkomna biverkningsrapporter

- **57 rapporter från sjukvården**
- **22 rapporter från konsument/patient**
 - varav 8 som ”enbart” rapporterats av konsumenter
- **Totalt antal fallrapporter**
 - $57+8= 65$ fall

Utbredningen av inkomna biverkningsrapporter om narkolepsi under 2009-2010



- a Västerbotten
- b Jönköping
- c Kronoberg
- d Kalmar

Fallrapporter från sjukvården, egenskaper

- **Ålder vid diagnos: 4-50 år:**
 - 4-6 år: 6 fall; 7-20 år: 45; 21-25 år: 3; >25 år: 3
- **Tid vaccination - symtom: medelvärde 69 dagar**
(3 fall med misstänkt symtomdebut innan vaccinering)
- **Typisk sjukhistoria: Relativt snabbt insjuknande, oftast full symtomutveckling inom veckor (undantag finns).**
 - Ofta omfattande utredning av andra, vanligare, diagnoser innan narkolepsidiagnos ställts.

Diagnosgrund

- **73%** **sömnattacker + kataplexi + MSLT och/eller positivt orexintest**
 - **20%** **sömnattacker + kataplexi**
 - **7%** **”hypersomni”**
-
- **Dvs. $\geq 93\%$ klassade som narkolepsi om kataplexi används som markör för diagnos**

Jämförelse med antal fall som skulle förväntas bland Pandemrixvaccinerade

Ålder	Vx %	Antal vx	Risktid	N/pop (EPC SOS)*	Incidens/100'	Förvänt.
0-12	70	868 000	Nov 09-nov 10	7/1 240000	0.56	5.3
13-18	30	207 000	"	6/690000	0.87	2.0
19 -	55	4 680 500	"	86/8510000	1.01	51.2
Alla	58	5 551 500	"	99/9340000	1.06	58.5

*Rapporterat, ≤ 20 år, per dec 2010: **51 fall***

*Beräknat enligt tidigare statistik: **< 10 fall***

Sammanfattning av signalen från rapporterade biverkningsfall

- **Kraftigt ökat antal narkolepsi-rapporter hösten 2010**
- **Nästan alla fall rör ungdomar och barn**
- **93% av fallen tycks ha en säkerställd diagnos**
- **Nästan alla fallen uppvisat kataplexi**
- **Symtomen någon/några månader efter vaccination**

Möjliga förklaringar till signalen

OBS! Signal identifierad *bara* i Sverige och Finland, *inte* i övriga EU (Pandemrix)

- **Vaccinet: immunstimulering, kvalitetsproblem?**
- **H1N1-influensan?**
- **Andra infektioner?**
- **Mottaglighet hos individer?**
- **Andra faktorer?**
- **Pga stimulerad rapportering, uppmärksamhet?**
 - Till exempel fall där sjukdomen börjat innan pandemin

Frågor att besvara i utredningen

- **Ökade förekomsten av narkolepsi *under/efter* jämfört med *före* pandemiperioden i Sverige?**
 - Säkerställd diagnos
 - Tid första symptom kartlagt
 - Vaccination före debut av sjukdomen?
- **Är narkolepsi vanligare hos vaccinerade än hos ovaccinerade?**

Narkolepsi – svårstuderad sjukdom

- **Komplicerad att studera, då**
 - Starten ofta/ibland sker smygande, långsamt förlopp
 - Symtomen är svåra att känna igen / koppla till sjukdomDärför ibland diagnostiserad sent, eller inte alls
- **Utmaningar i utredningen...**
 - Leder ökad uppmärksamhet till att fler fall upptäcks?
 - När började sjukdomen? Före, under, efter pandemiperioden, vaccinationen?
 - Hur förstå uppkomsten av narkolepsisjukdomen?



Utredningen på Läkemedelsverket

Nils Feltelius

Ingemar Persson

Läkemedelsverkets utredning och övriga initiativ

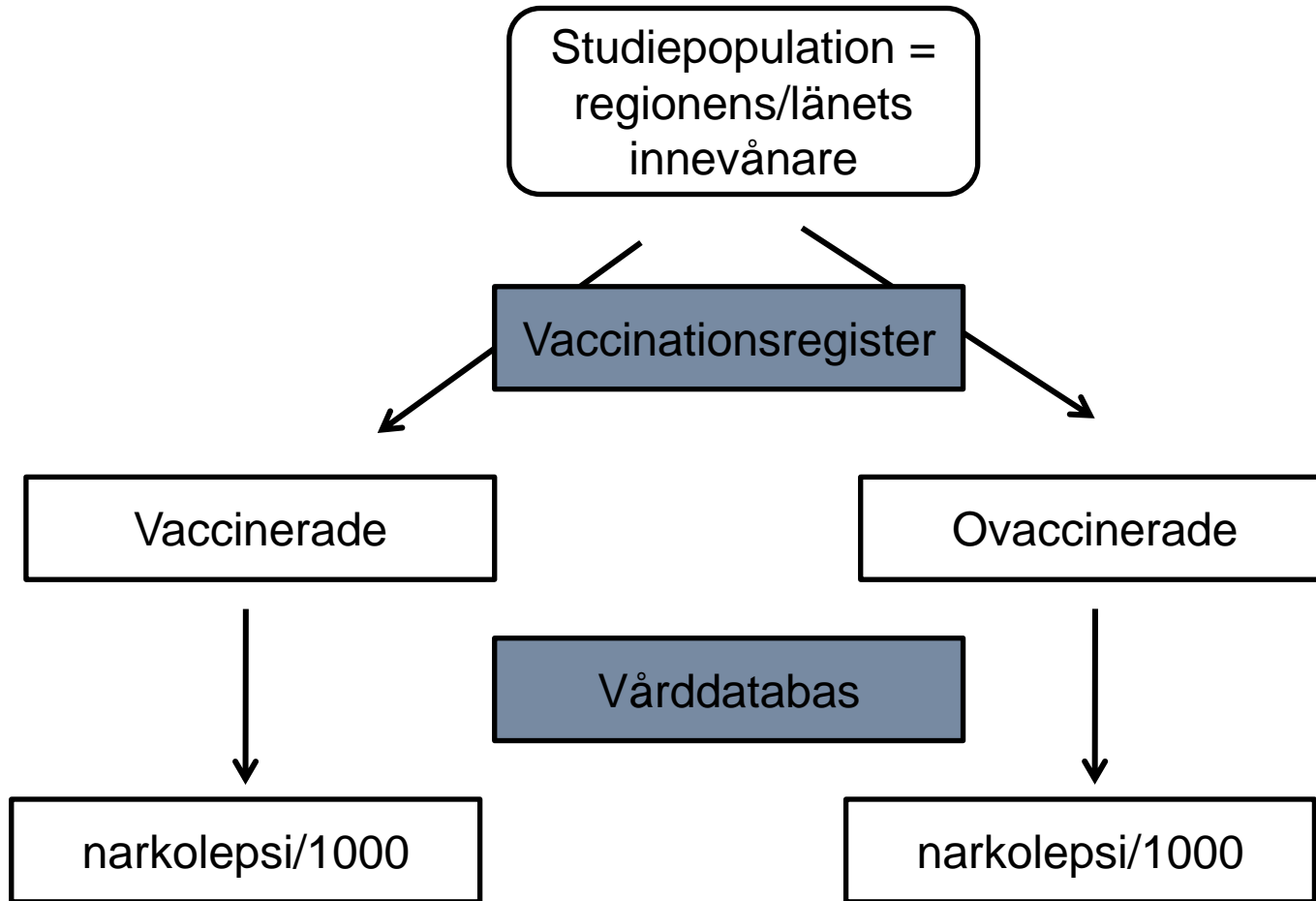
- Biverkningsrapporterna
- Registerstudier
- Fallinventeringen
- **Fall-kontrollstudien**
- **Jämförelser i olika länder**

Läkemedelsverket ansvarar

Registerstudier - narkolepsi

- **Frågeställning: Förekomst narkolepsi, vaccinerade mot ovaccinerade**
 - Vaccinations-, sjukvårdsregister
- **Stockholm: t o m aug 2010/ungdomar-barn**
 - 6 vaccinerade, 2 ej vaccinerade: få fall, svårt dra slutsats
- **Utökas nu till fler regioner**
 - Västra Götaland, Östergötland, Skåne
- **Liknande studie i Finland**

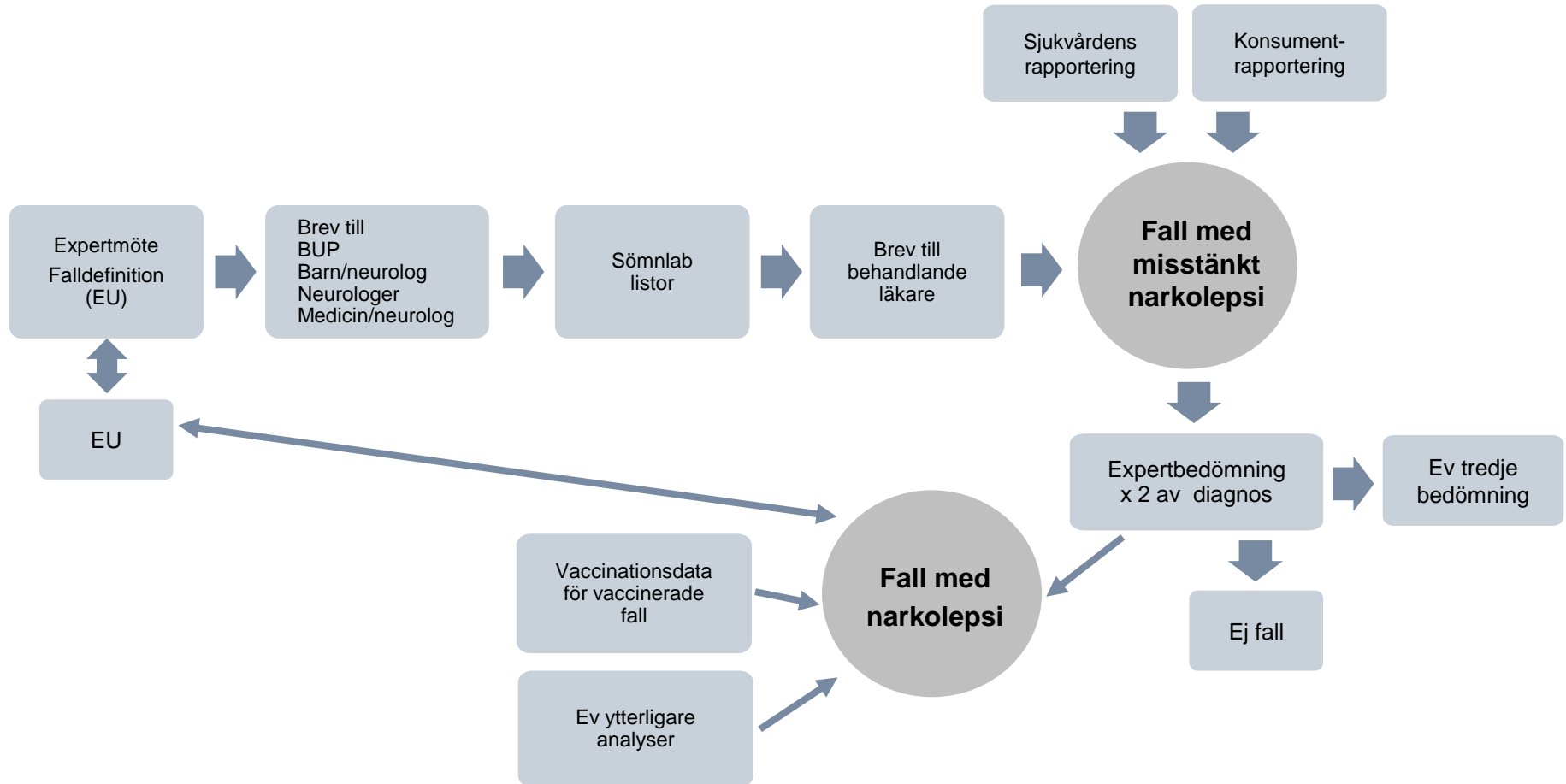
Registerstudie - narkolepsi



Fallinventeringen

- **Syfte**
 - kartlägga *alla* patienter med narkolepsi som fått diagnosen under perioden Jan 2009 – 2010
- **Besvara två huvudfrågor**
 - Har förekomsten av narkolepsi ökat *under/efter* pandemiperioden jämfört med *före*?
 - Var vaccination med Pandemrix för fallen vanligare än förväntat?

Arbetsgång fallinventering



Fallinventeringen, kommentar

- **Nyttan: ev. *bekräfta signalen* i fallrapporterna**
 - Styrker den nya informationen misstanken om en ökad förekomst av narkolepsi *efter* vaccinering med Pandemrix?
- **Nästa steg behövs: forskningsstudier**
 - Fall-kontrollstudie i 10 länder inom EU
 - Undersöka risksambandet Pandemrix-narkolepsi i detalj

EU-projekt: Fall-kontroll studie

- **Gemensamt initiativ i 10 länder inom EU**
 - Karolinska Institutet leder en delstudie i Sverige
 - Läkemedelsverket samarbetar med Karolinska Institutet, vad gäller fallen
- **Syfte: att undersöka *risksamband* för**
 - Vaccination
 - Influensan
 - Andra faktorer, samverkande faktorer

EU-projekt: Fall-kontroll studien (forts.)

- **Fallen från sjukvården**
 - Alla fall av narkolepsi i Sverige, 2009-2010
 - Expertgranskning, uppfyllda diagnoskriterier
 - Fallen från Läkemedelsverkets fallinventering, ett samarbete
- **Kontroller från befolkningen**
 - Friska; samma kön, ålder, boendelän
- **Uppgifter i detalj om insjuknande, vaccination, riskfaktorer**
 - Professionella *intervjuer*
 - Journaldata, t ex vaccinationer, diagnosdata

EU-projekt: Fall-kontroll studien (forts.)

- **Nyttan: klarlägga risksamband genom att jämföra fallen med kontrollerna**
 - Är riskfaktorn, t ex vaccination, vanligare hos fallen, än kontroller?
 - I så fall finns ett samband, det vill säga belägg för ökad risk
 - Finns ett samband med Pandemrix? Influensa?
- **Pågår vid Karolinska Institutet**
 - Redovisas tillsammans med andra länder

EU projekt: Fall-kontroll studien - Kommentarer

- Ett nödvändigt steg för att få *bästa möjliga* kunskap
- Försöka förstå varför signal bara i Sverige och Finland?
- Jämföra erfarenheter för olika typer pandemi-vacciner i olika EU-länder
- Läkemedelsverket bidrar och får del av resultaten

Vad leder utredningen till?

- **Läkemedelsmyndigheterna (EU)**
 - Förnyad bedömning av Pandemrix säkerhet
 - Ny kunskap om andra vacciners säkerhet
 - T ex. betydelse av adjuvans, mottaglighet individer, samverkan med andra faktorer
- **Hälsomyndigheterna (Socialstyrelsen)**
 - Nytt underlag för Pandemrix plats i vaccinationsprogram
 - Framtida planering
- **Försäkringsfrågor**
 - Bakgrund för individuella utredningar

Tidsplan som vi strävar efter

- **Biverkningsrapporteringen: nya fall bedöms fortlöpande**
- **Registerstudierna: tidiga våren 2011**
- **Fallinventeringen: sena våren 2011**
 - => Verifiering/förstärkning av signalen
- **Fall-kontrollstudien: hösten 2011**
 - => Mätning av risksamband
- **Resultat från finska utredningen inväntas inom kort**