

Hvordan kan man overvåke sikkerhet etter at en vaksine er tatt i bruk?

Berit Feiring

Avdeling for metodeutvikling og analyse

Folkehelseinstituttet

Vaksinedagene, 12.10.2020

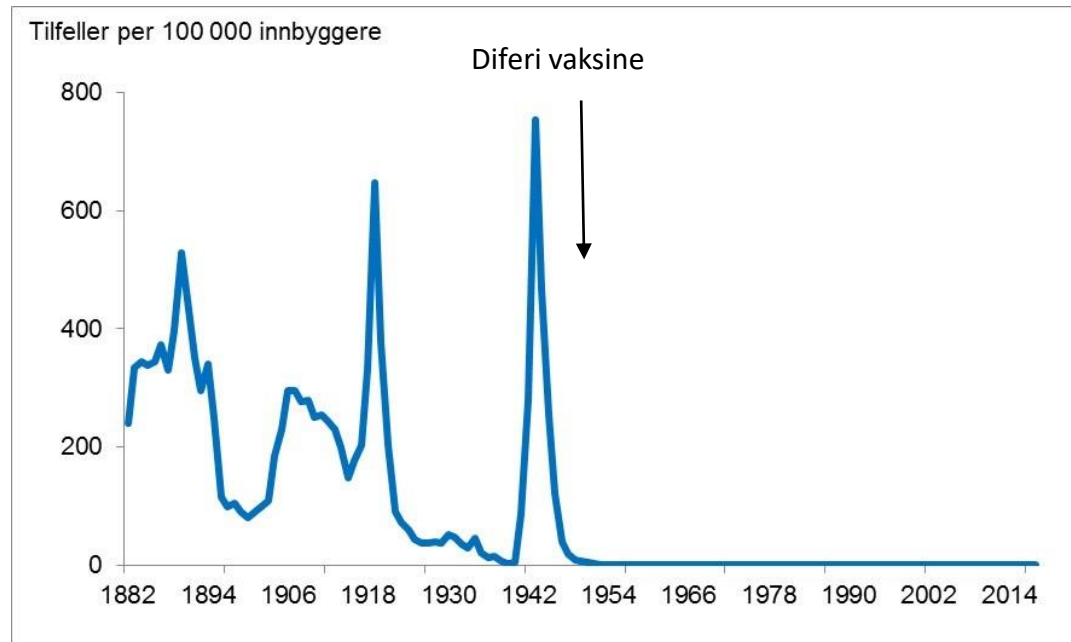
Agenda

- Bakgrunn
- Pharmacovigilance av vaksiner/vaksineovervåkning
 - Roller og ansvar for ulike aktører
 - Spontanrapportering
 - Utvidet passiv rapportering og aktiv rapportering
 - Evaluering av sikkerhetssignal
 - Kommunikasjon
- Oppsummering

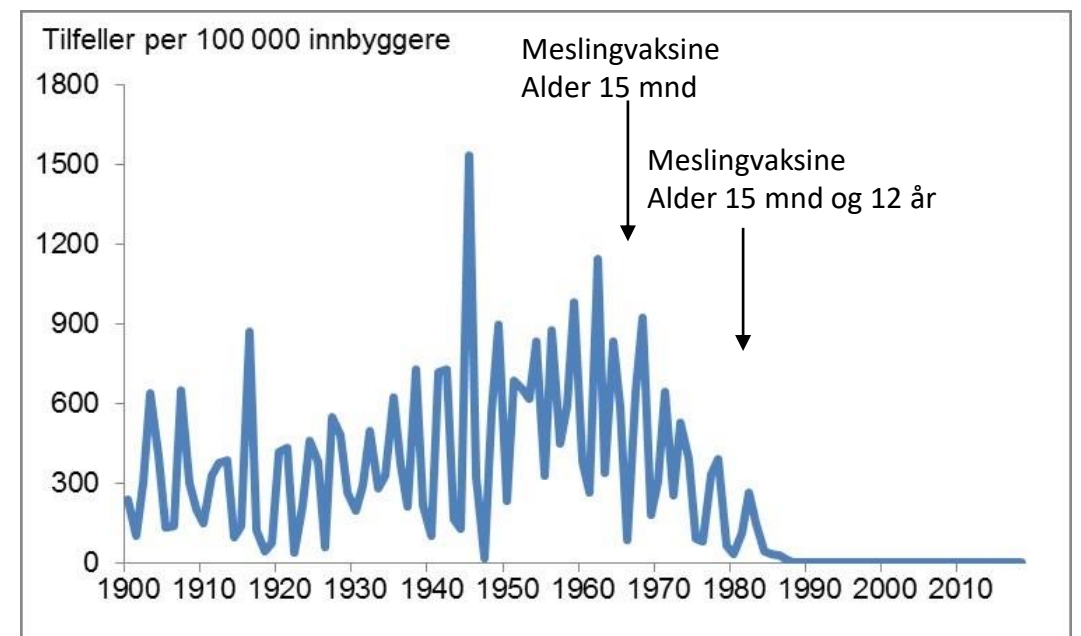
Bakgrunn

Vaksineforebyggbare sykdommer er nesten forsvunnet

Tilfeller av difteri per 100 000 innbyggere i Norge, 1882-2018



Tilfeller av meslinger per 100 000 innbyggere i Norge, 1900-2010



Bekymring for sikkerheten av vaksiner

Vanligste årsak til vaksinevegring ('vaccine hesitancy')



Fig. 3. General population's reasons for vaccination attitudes and the number of times such kinds of reasons are cited in the literature we reviewed.

- Norsk studie – 1500 foreldre
 - 22% i tvil om de skulle la barna vaksineres
 - Vanligste årsak:
 - Redd for bivirkninger (76%)

➤ WHO: Vaksinevegring er en av de 10 viktigste truslene mot global helse i 2019

Hvordan sikrer vi at vaksiner er trygge?

Høye kvalitetsstandarder i alle ledd – GxP retningslinjer



Pharmacovigilance av vaksiner / Vaksineovervåkning

Hva er pharmacovigilance?

Pharmacon = legemiddel + vigilance = årvåkenhet

- Pharmacovigilance av vaksiner

- Vitenskap og aktiviteter som er relatert til deteksjon, evaluering, forståelse og kommunikasjon av uønskede hendelser etter vaksinasjon og andre vaksine- eller vaksinasjons-relaterte problemer, og til forebygging av uønskede hendelser av vaksiner eller vaksinasjon.

- Mål med pharmacovigilance av vaksiner

- Tidlig deteksjon og analyse av uønskede hendelser og adekvat og rask respons for å redusere negativ påvirkning på den enkeltes helse og vaksinasjonsprogrammet.

Hvorfor er det nødvendig å overvåke sikkerhet av vaksiner etter at de er tatt i bruk?

Begrenset informasjon om sikkerheten av vaksiner ved godkjenning

- Kliniske studier før godkjenning er ikke designet for å oppdage sjeldne bivirkninger eller bivirkninger med symptomer som er vage eller oppstår etter lengre tid
 - Sjelden (≥ 1 per 10 000 to < 1 per 1000)
 - Veldig sjelden (< 1 per 10 000)
- Kliniske studier inkluderer vanligvis bare friske
 - Vaksiner i vaksinasjonsprogram gis også til sårbare grupper

Bivirkning som ikke ble oppdaget i kliniske studier

Tarminvaginasjon etter vaksinasjon med rotavirus vaksiner

- Tarminvaginasjon etter vaksinasjon med rotavirus vaksinen 'RotaShield'
 - Ingen økt risiko i kliniske studier med 15 000 barn
 - Overvåking etter markedsføring: Økt risiko ca 1 tilfelle per 10 000 vaksinerte barn

- Tarminvaginasjon etter vaksinasjon med de nye rotavirus vaksinene, 'RotaTec' and 'Rotarix'
 - Ingen økt risiko i kliniske studier med nesten 70 000 barn
 - Overvåking etter markedsføring: Estimert økt risiko 1-6 tilfeller per 100 000 vaksinerte barn

Tre trinn i overvåkning av vaksiner



Spesielle aspekt ved overvåkning av vaksiner

Høye krav til sikkerhet for vaksiner

- Friske personer, barn/spedbarn
- Nasjonale vaksinasjonsprogram
- Beskyttelse av den enkelte og av befolkningen
- Sårbar alder for enkelte sykdommer
- Kombinasjonsvaksiner/samtidig vaksinasjon



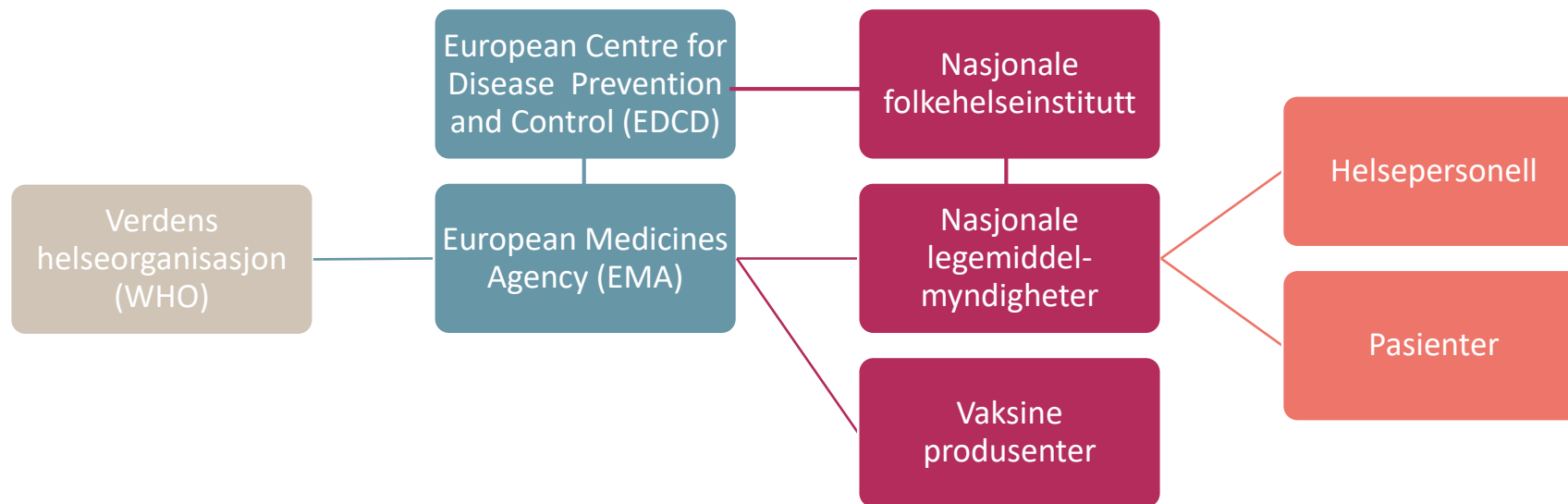
Roller og ansvar for ulike aktører

Juridisk rammeverk

- Nasjonalt nivå
- EU/EØS nivå
- Internasjonalt nivå



Aktører – overvåkning av sikkerheten av vaksiner



Spontanrapportering

Spontanrapportering av uønskede hendelser etter vaksinasjon

Folkehelseinstituttet – nasjonalt senter for vaksinebivirkninger

- Helsepersonell rapporterer uønskede hendelser etter vaksinasjon til Folkehelseinstituttet (FHI)
- Uønskede hendelser evalueres av FHI
 - Klassifisering
 - Koding i henhold til internasjonal standardisert terminologi
 - Supplerende klinisk informasjon
 - Råd om videre vaksinasjon
 - Oppfølging for å få informasjon om status for pasienten
- Nært samarbeid mellom FHI og Legemiddelverket

Spontane/passive rapporteringssystem

Hypotese-generende – fange opp sikkerhetssignal

- Sikkerhetssignal
 - Økning i alvorlighet eller frekvens av kjente bivirkninger eller rapporter om en eller flere ukjente uønskede hendelser
- Deskriptiv statistikk
- Disproporsjonalitets analyser
- 'Observed-to-expected' analyser
- Bakgrunnsinsidens

Styrker og begrensninger ved spontanrapportering

Styrker

- Rask deteksjon av mulige sikkerhetsproblem og sjeldne uønskede hendelser
- Rask tilgang til data

Begrensninger

- Variabel data kvalitet
- Rapporteringsskjevhet
- Bare informasjon om tilfellene
- Ingen sammenligningsgrupper
- Duplikat informasjon

Utvidet passiv rapportering og aktiv rapportering

Utvidet passiv overvåkning

Helsepersonell oppfordres til økt rapportering

- Innføring av nye vaksiner i vaksinasjonsprogram
 - Norge: Rapportering av alle uønskede hendelser i løpet av det første året etter innføring av nye vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet
- Som respons på et sikkerhetssignal
 - Sikkerhetssignal om mulig økning av posturalt ortostatisk tachykardi syndrom (POTS) etter HPV vaksinasjon i Danmark førte til utvidet overvåking av POTS-lignende symptomer i Norge

Aktiv rapportering av uønskede hendelser etter vaksinasjon

Supplement til passiv rapportering

- Rutinemessig innsamling av 'conditions of interest' fra sykehus
 - Canadian IMPACT system (Immunization Monitoring Program ACTive)
 - Australian PAEDS system (Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance)
- Rutinemessig overvåking for å fange opp sikkerhetssignal
 - Vaccine Safety Datalink (VSD) i USA
- Uønskede hendelser som rapporteres aktivt reflekterer bare tidsmessig sammenheng

Evaluering av sikkerhetssignal

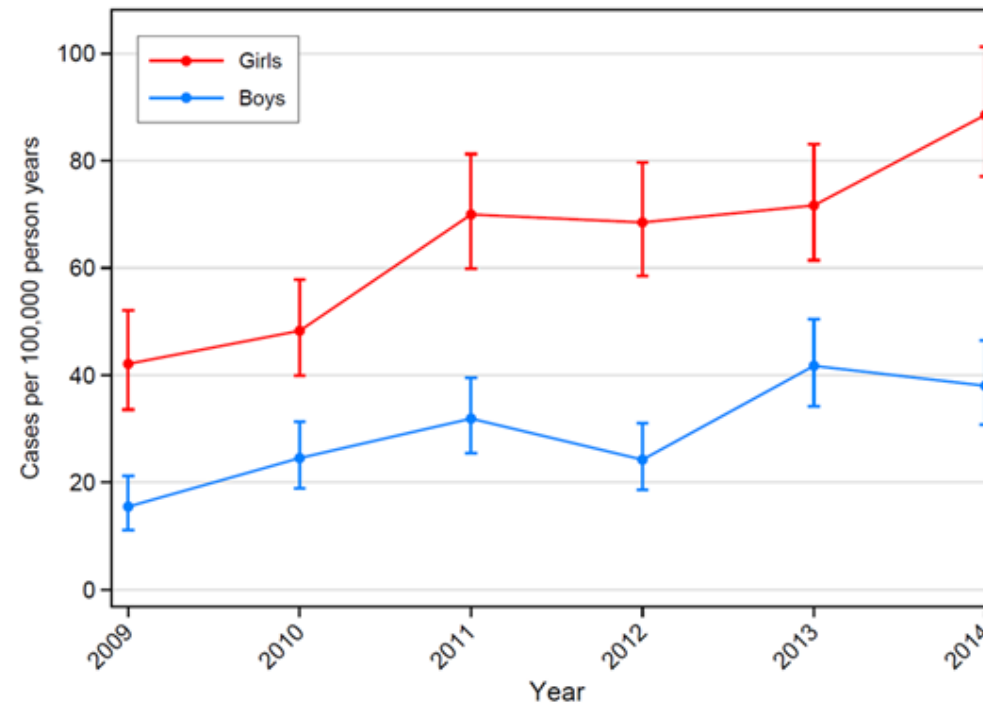
Årsak eller tilfældighed?

Sikkerhetssignal må evalueres med egnede epidemiologiske metoder

- Økologiske studier
- Kohortstudier
- Case-kontroll studier
- 'Self controlled case series (SCCS)'

Økologiske studier

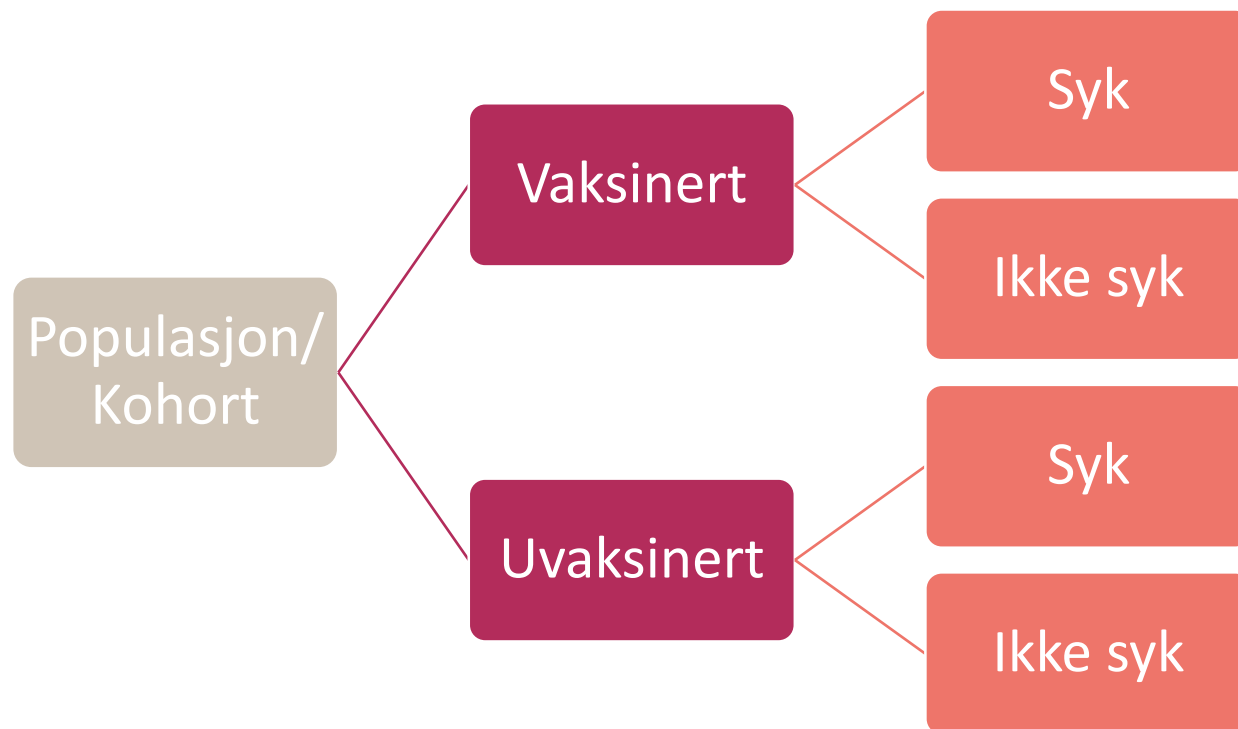
Sammenligner insidens før og etter eller mellom vaksinerte og uvaksinerte



Insidens av kronisk tretthetssyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) blant norske ungdommer i alderen 10-17, 2009-2014

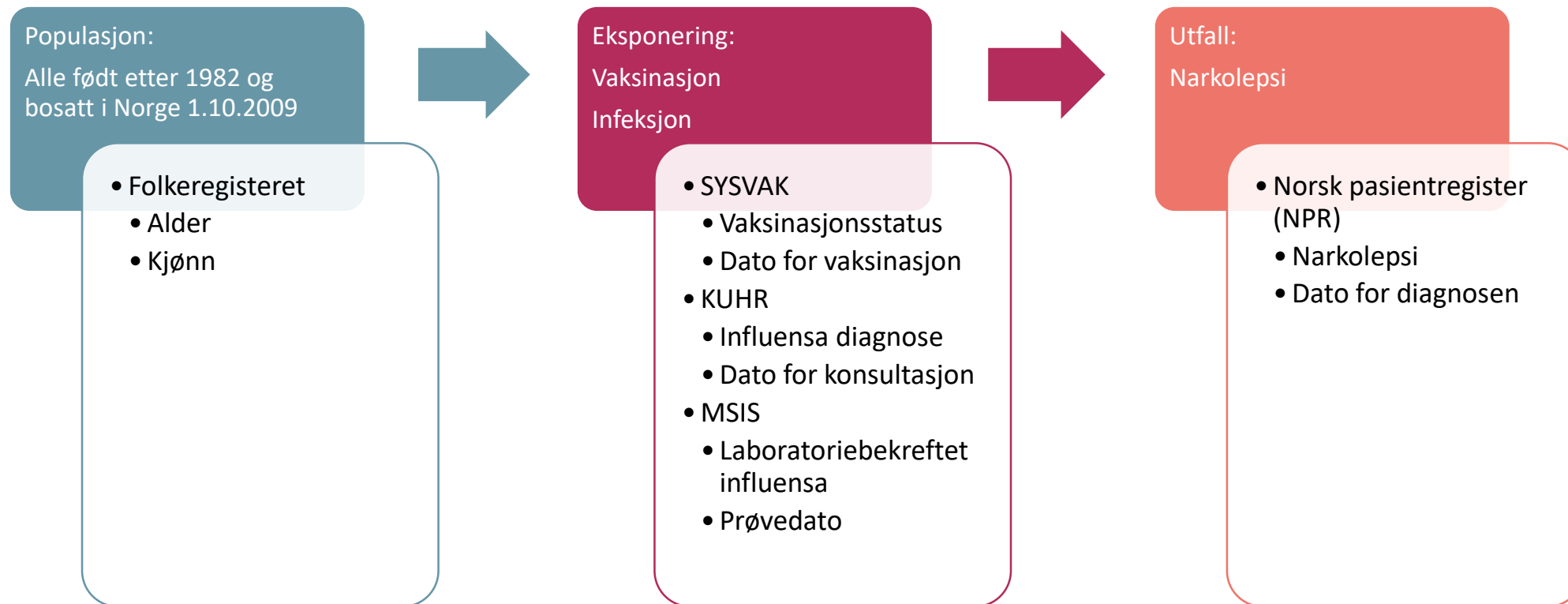
Kohortstudier

Prospektive innsamling av eksponering og utfall



Register-basert kohortstudie

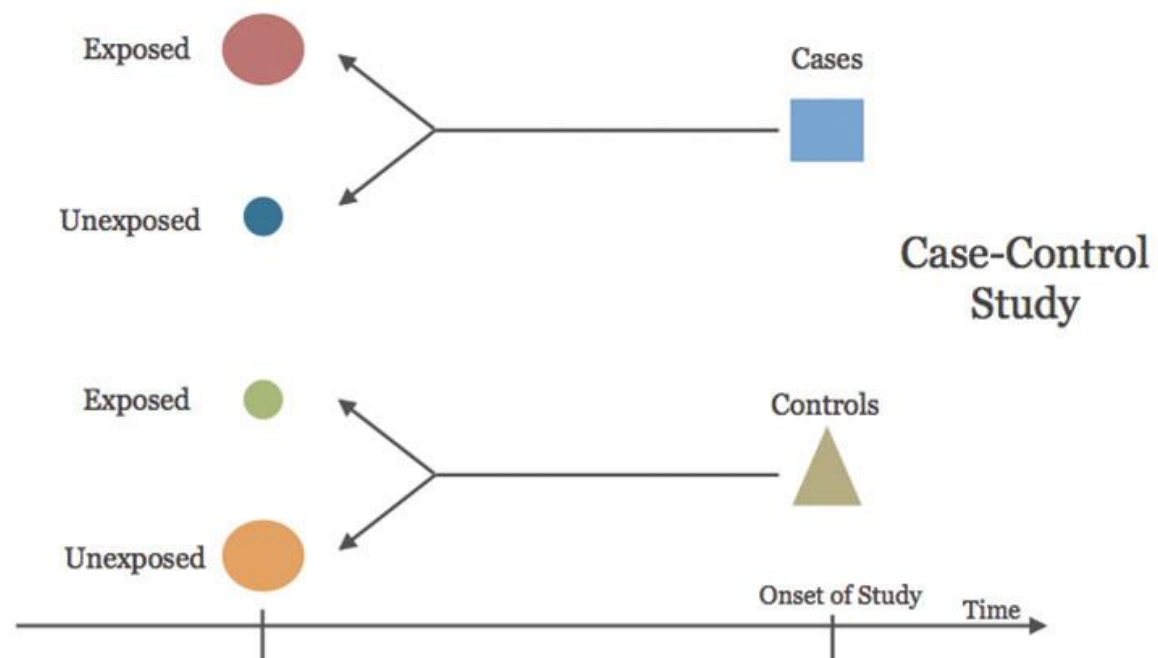
Evaluering av assosiasjon mellom pandemi-vaksine og narkolepsi



- Økt risiko for narkolepsi etter Pandemrix, HR = 17.21 (95% CI 6.28-47.14) de første 6 mnd etter vaksinasjon
- Økt risiko for narkolepsi etter pandemisk influensa, HR = 3.31 (95% CI 1.01-10.79) de første 6 mnd etter infeksjon

Case-kontroll studier

Starter med tilfellene og ser tilbake på eksponering (vaksinasjon)



Studie med case-kontroll design

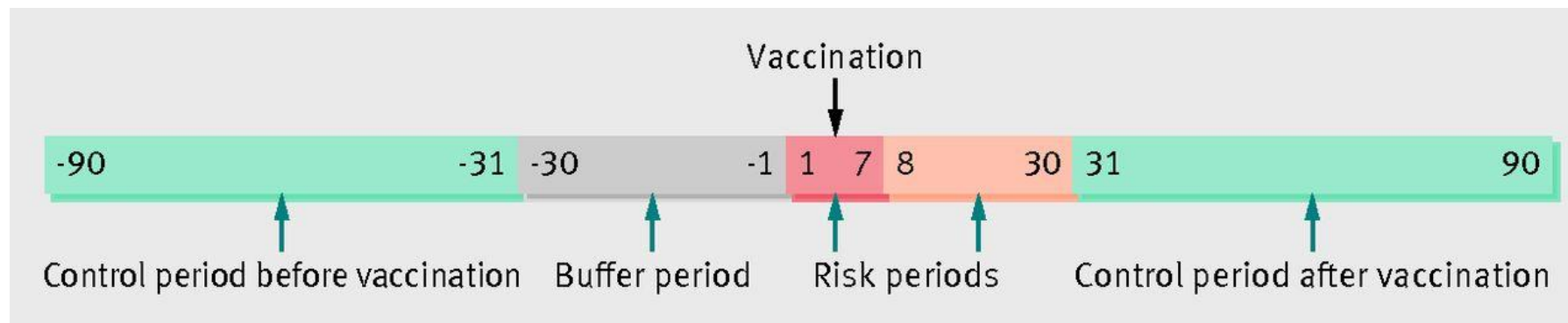
Evaluering av assosiasjon mellom meningokokk B vaksine (MenB) and CFS/ME

- Tilfeller: Alle pasienter født 1972-1977, diagnostisert med CFS/ME (kronisk tretthetssyndrom/myalgisk encefalopati) på 2 store sykehus i Norge, N=237
- Kontroller: Tilfeldig utvalg av personer født 1972-1977 fra Folkeregisteret
- Eksponering: vaksinasjon med MenB i løpet av 1988-1991
 - 93 tilfeller (46%)
 - 172 kontroller (44%)
- Ingen sammenheng mellom MenB vaksinasjon og CFS/ME

'Self controlled case series'

Individene fungerer som sin egen kontroll

- Definere en risikoperiode etter vaksinasjon der den vaksinerte anses å være utsatt for risiko
- Den resterende del av oppfølgingsperioden anses den vaksinerte ikke å være utsatt for risiko
- Sammenligner insidens i risiko periodene med insidensen i ikke-risiko (kontroll) perioder



Studie som bruker 'self controlled case series'

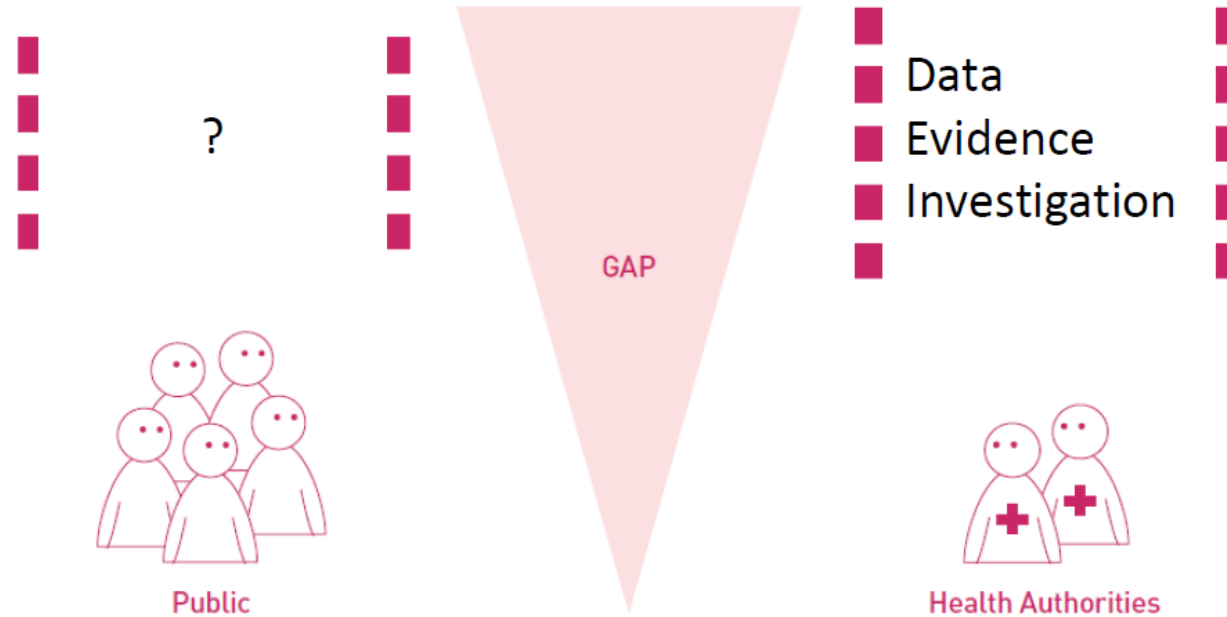
Evaluering av assosiasjon mellom HPV vaksine and tretthetssyndrom

- Jenter som fikk HPV vaksine og ble diagnostisert med tretthetssyndrom i løpet av studieperioden ble inkludert, N = 187
- Studieperiode: 1.1.2008 – 31.12.2011
- Risikoperiode: 1 år etter første dose HPV vaksine
 - 53 jenter diagnostisert med tretthetssyndrom i løpet av risikoperioden på 1 år
- Ingen økt risiko for tretthetssyndrom i løpet av det første året etter HPV vaksinasjon

Kommunikasjon

Risikooppfatning er kritisk for valg om vaksinasjon

The risk perception gap:



Kommunikasjon om vaksinesikkerhet

- Tillit
- Transparens
- Forståelig språk
- Nøyaktig og fullstendig informasjon om sikkerhetsprofil og risiko-nytte
- Åpenhet om det man ikke vet
- Usikkerhet om mulige vaksinebivirkninger må anerkjennes og formidles

Oppsummering

Oppsummering – overvåkning av vaksiner



Takk for oppmerksomheten