

Příloha

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV) jsou v Evropské unii schváleny od roku 2006 k prevenci rakoviny děložního čípku a jiných druhů rakoviny způsobených infekcí virem HPV. Rutinní dohled nad hlášenými případy podezření na nežádoucí účinky vyvolal otázky ohledně možné spojitosti mezi použitím těchto vakcín a dvěma konkrétními syndromy, které jsou známy jako Sudeckův syndrom neboli komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) a syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS). Tyto syndromy byly předmětem dřívějších opakovaných přezkumů Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Dne 9. července 2015 proto Evropská komise na základě údajů z farmakovigilance zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala agenturu EMA o posouzení těchto otázek.

Výbor PRAC si vyžádal od držitelů rozhodnutí o registraci údaje a analýzy týkající se syndromů KRBS a POTS z klinických hodnocení a údaje o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh a vzal v úvahu údaje publikované v literatuře, údaje z databáze Eudravigilance, zprávy předložené členskými státy včetně Dánska a rovněž informace z Japonska a informace předložené dobrovolně veřejností. O radu byla požádána také vědecká poradní skupina (SAG) pro vakcíny. Odborný potenciál této skupiny byl posílen o další evropské odborníky na tyto syndromy a z oblasti neurologie, kardiologie a farmakoepidemiologie.

Syndrom KRBS

Syndrom KRBS je definován jako přetrvávající bolest, která je nepřiměřená vyvolávajícímu podnětu, může být spojena s dysautonomními známkami a příznaky a obvykle se omezuje pouze na jednu končetinu. K syndromu KRBS většinou dochází po traumatu, včetně zlomeniny zápěstí nebo operace při syndromu karpálního tunelu, nebo po znehybnění končetiny. Nástup příznaků syndromu KRBS je obtížně definovatelný, neboť tento syndrom je obvykle diagnostikován od momentu, kdy již mělo dojít k normálnímu zotavení z úvodního traumatu, a obvykle je rozpoznán teprve o něco později u pacientek s pokračující bolestí. Dostupné odhady naznačují, že v obecné populaci se může každý rok rozvinout syndrom KRBS asi tak u 150 dívek a mladých žen z milionu ve věku 10 až 19 let.

Do přezkumu údajů z klinických hodnocení bylo zahrnuto celkem 60 594 subjektů pro přípravek Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a 42 047 subjektů pro přípravek Cervarix. V kohortách s přípravkem Cervarix a srovnávacím přípravkem nebyly identifikovány žádné případy. Incidence syndromu KRBS v klinických hodnoceních přípravku Gardasil/Silgard a Gardasil 9 činila méně než 1 případ na 10 000 osoboroků a byla srovnatelná v kohortách s přípravkem Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a odpovídajících kohortách s placebem.

Byly provedeny analýzy pozorovaného počtu spontánních hlášení oproti očekávanému počtu, které zahrnovaly širokou škálu scénářů týkajících se nedostatečného hlášení (od 1–100 % hlášení) včetně hlášení, která v plné míře nesplňovala diagnostická kritéria pro tento syndrom.

Celkově srovnání pozorovaného počtu oproti očekávanému počtu spontánních hlášení nenaznačují zvýšený výskyt syndromu KRBS v souvislosti s vakcínami proti viru HPV.

Dále podrobný přezkum hlášení podezření na syndrom KRBS neukázal konzistentní vzorec, pokud jde o dobu do nástupu (time-to-onset, TTO) syndromu po vakcinaci či o klinické charakteristiky.

Skupina SAG rovněž dospěla k závěru, že se zdá, že většina přezkoumávaných hlášení syndromu KRBS nesplňovala zavedená diagnostická kritéria pro tento syndrom.

Celkově dostupné údaje nepodporují kauzální vztah mezi vakcínami proti viru HPV a syndromem CRPS.

Syndrom POTS

Syndrom POTS je systémový syndrom, který je po dlouhou dobu znám pod různými jmény a dosud není dostatečně pochopen. Dostupné odhady naznačují, že každý rok může dojít k rozvoji syndromu POTS nejméně u 150 dívek a mladých žen z milionu. Pacientky se syndromem POTS obvykle vykazují přetrvávající tachykardií po dobu více než 10 minut po postavení se a rovněž zvýšení srdeční frekvence nad hodnotu 120 úderů za minutu nebo o ≥ 30 úderů za minutu a děti a dospívající mladší 19 let věku o ≥ 40 úderů za minutu, aniž by došlo k arteriální hypotenzi. Diagnóza syndromu POTS se nemůže zakládat výhradně na těchto kritériích. Ostatní příznaky (např. synkopa, únava, bolesti hlavy, závrať, diaforéza, třes, palpitace, intolerance zátěže, stav blízký synkopě po postavení se) se mezi jednotlivými pacientkami liší a jsou jinak nespecifické.

Do přezkumu údajů z klinických hodnocení bylo zahrnuto celkem 60 594 subjektů pro přípravky Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a 42 047 subjektů pro přípravky Cervarix. V kohortách s přípravkem Cervarix a srovnávacím přípravkem nebyly identifikovány žádné případy. Incidence syndromu POTS v klinických hodnoceních přípravku Gardasil/Silgard a Gardasil 9 činila méně než 1 případ na 10 000 osoboroků a byla srovnatelná v kohortách s přípravkem Gardasil/Silgard/Gardasil 9 a odpovídajících kohortách s placebem.

Celkově srovnání pozorovaného počtu oproti očekávanému počtu spontánních hlášení se stejnými scénáři, jaké byly popsány výše u syndromu KRBS, nenaznačují zvýšený výskyt syndromu POTS v souvislosti s vakcínami proti viru HPV.

Kromě toho podrobný přezkum hlášení neukázal konzistentní vzorec, pokud jde o dobu uplynulou do nástupu (time-to-onset, TTO) syndromu po vakcinaci či o klinické znaky.

Převážná většina hlášení syndromu POTS pocházela z centra v Dánsku (Brinth et al, 2015)¹. Toto centrum nedávno zveřejnilo další informace o těchto hlášeních, které naznačují, že některé z těchto pacientek měly pravděpodobně chronický únavový syndrom (chronic fatigue syndrome; CFS). To je ve shodě se závěry vědecké poradní skupiny, že většina přezkoumávaných hlášení syndromu POTS by mohla lépe odpovídat definici syndromu CFS nebo alespoň zahrnovat některé jeho znaky.

Studie, kterou provedli Donegan a kolegové (2013)², využívající plán série samokontrolovaných případů (self-controlled case series design) (a zabraňující tak problematice diferenciální diagnostické praxe u očkovaných a neočkovaných), hodnotila diagnózy syndromu CFS a rovněž pacientky odeslané od praktického lékaře s dosud nediagnostikovanými příznaky chronické únavy a vyčerpanosti a rovněž diagnózy fibromyalgie, povirového syndromu únavy a neurastenie. Studie neodhalila žádnou spojitost mezi vakcínou proti viru HPV a ani jedním ze studovaných stavů.

Dostupné údaje celkově nepodporují kauzální vztah mezi vakcínami proti viru HPV a syndromem POTS.

Závěry výboru PRAC

V současné době již bylo těmito vakcínami očkováno více než 80 milionů dívek a žen na celém světě a v některých evropských zemích byly tyto vakcíny podány 90 % z věkové skupiny doporučené k vakcinaci. Očekává se, že použití těchto vakcín zabráni mnoha případům rakoviny děložního čípku a jiných druhů rakoviny a onemocnění způsobených virem HPV.

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Ortostatická intolerance a syndrom posturální tachykardie jako suspektní nežádoucí účinky vakcinaci proti lidskému papilomaviru; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalentní vakcína proti lidskému papilomaviru a riziko únavových syndromů u dívek ve Spojeném království. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961–7

Příznaky syndromů KRBS a POTS se mohou překrývat s příznaky jiných onemocnění, což ztěžuje diagnostiku jak u obecné populace, tak u očkováných jedinců. Dostupné odhady však naznačují, že v obecné populaci může dojít každý rok k rozvoji syndromu KRBS asi tak u 150 dívek a mladých žen z milionu ve věku 10 až 19 let a k rozvoji syndromu POTS u nejméně 150 dívek a mladých žen z milionu. Přezkum neodhalil žádné důkazy, že by se celková míra výskytu těchto syndromů u očkováných dívek lišila od očekávané míry u těchto věkových skupin, a to i vezme-li se v potaz možné nedostatečné hlášení. Výbor PRAC zaznamenal, že některé příznaky těchto syndromů se mohou překrývat s příznaky chronického únavového syndromu (CFS, známého rovněž jako myalgická encefalomyelitida neboli ME). Výsledky rozsáhlé publikované studie² neprokázaly žádnou spojitost mezi vakcínou proti viru HPV a syndromem CFS. Vzhledem k tomu, že mnoho hlášení posuzovaných v přezkumu vykazovalo znaky syndromu CFS a některé pacientky měly diagnostikovány oba syndromy, POTS i CFS, považovaly se tyto výsledky za relevantní pro stávající hodnocení.

Poté, co vzal v úvahu veškeré dostupné informace, dospěl výbor PRAC k závěru, že důkazy nepodporují domněnku, že vakcíny proti viru HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) způsobují syndromy KRBS nebo POTS. Přínosy vakcín proti viru HPV i nadále převyšují jejich rizika.

Bezpečnost těchto vakcín je třeba dále pečlivě sledovat. To by mělo zahrnovat sledování hlášení případů syndromů KRBS či POTS s cílem určit příslušné klinické znaky, identifikovat možné případy syndromů POTS a KRBS na základě strategií širokého vyhledávání včetně podrobností o výsledcích a porovnat míry hlášení s dostupnými informacemi o známé epidemiologii syndromů POTS a CRPS.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor pro posuzování rizik v rámci farmakovigilance (PRAC) posoudil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro vakcíny proti viru HPV,
- výbor PRAC posoudil veškeré údaje předložené ohledně potenciální spojitosti mezi vakcinací proti viru HPV a výskytem komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) a syndromu posturální ortostatické tachykardie (POTS). Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, publikovanou literaturu, údaje z databáze Eudravigilance a závěr vědecké poradní skupiny (SAG) pro vakcíny a rovněž údaje předložené členskými státy a informace předložené veřejností,
- výbor PRAC vzal na vědomí skutečnost, že syndromy KRBS a POTS se vyskytují u obecné neočkové populace a byly popsány v lékařské literatuře již před zavedením vakcín proti viru HPV,
- výbor PRAC vzal v úvahu, že analýzy pozorovaného počtu oproti očekávanému počtu hlášení braly v úvahu širokou škálu scénářů týkajících se nedostatečných hlášení a zahrnovaly hlášení, která v plné míře nesplňovala diagnostická kritéria těchto syndromů. Celkově byly míry výskytu těchto syndromů u očkováných dívek v těchto analýzách v souladu s očekávanou mírou výskytu u těchto věkových skupin,
- výbor PRAC rovněž zaznamenal, že mnoho z přezkoumávaných hlášení syndromu POTS vykazovalo známky společné s chronickým únavovým syndromem (CFS). Výbor PRAC proto považoval výsledky rozsáhlé publikované studie, které neprokázaly žádnou souvislost mezi vakcínami proti viru HPV a syndromem CFS, za relevantní pro stávající přezkum,

a poté, co přezkoumal veškeré dostupné informace, dospěl výbor k závěru, že důkazy nepodporují kauzální souvislost mezi vakcinací proti viru HPV a syndromy KRBS a/nebo POTS. Výbor PRAC potvrdil,

že poměr přínosů a rizik vakcín proti viru HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 a Silgard) zůstává příznivý, a doporučil zachovat rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Výbor CHMP vzal na vědomí doporučení, která vydal výbor PRAC držitelům rozhodnutí o registraci, pokud jde o budoucí sledování. Výbor se shodl na tom, že je důležité uplatňovat strategie širokého vyhledávání k identifikaci možných případů výskytu syndromů KRBS a POTS a nadále porovnávat míry hlášení s dostupnými informacemi o známé epidemiologii syndromů KRBS a POTS. V tomto ohledu výbor CHMP poznamenal, že tato srovnání by měla brát v úvahu pravděpodobně rostoucí povědomí o těchto syndromech, aby byla zajištěna náležitá interpretace nově se objevujících údajů.

Celkový závěr

Výbor CHMP tedy považuje poměr přínosů a rizik vakcín proti viru HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 a Silgard) nadále za příznivý, a doporučuje proto zachovat rozhodnutí o registraci.