

## **Melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A humán papillómavírus (HPV) vakcinák 2006 óta engedélyezettek az Európai Unióban a HPV fertőzés által kiváltott méhnyakrák és különböző egyéb daganatok megelőzésére. A gyanított mellékhatás jelentések rutin felügyelete kérdéseket vetett fel a vakcina alkalmazása és különösen két szindróma, az úgynevezett komplex regionális fájdalom szindróma (CRPS) és a poszturális ortosztatiszikus tahikardia szindróma (POTS) közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatosan. Ezek a szindrómák tárgyát képezték a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) által végzett, korábbi, ismételt felülvizsgálatnak.

Ezért 2015. július 9-én az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy vizsgálja meg ezeket az aggályokat.

A PRAC adatokat és elemzéseket kért be a forgalomba hozatali engedély jogosultjától a CRPS és POTS vonatkozásában a klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatokból, valamint figyelembe vette a szakirodalom áttekintését, az Eudravigilance-ból származó adatokat, a tagállamok, köztük Dánia által benyújtott jelentéseket, továbbá a Japánból származó információkat és a nyilvánosság által önkéntesen benyújtott információkat. Kikérték a tudományos tanácsadó csoport tanácsát a vakcinákkal kapcsolatosan; a csoport szakértelmét a fenti szindrómák, illetve a neurológia, kardiológia és farmakoepidemiológia további európai szakértői egészítették ki.

### CRPS

A CRPS folyamatos fájdalmat jelent, amely aránytalan a kiváltó eseménnyel, társulhat diszautonómiás jelekkel és tünetekkel, és általában egyetlen végtagra korlátozódik. A CRPS típusosan traumás esemény, például csuklótörés vagy karpális alagút szindróma műtét, illetve a végtag immobilizációja után alakul ki. A CRPS tüneteinek kezdetét nehéz meghatározni, mivel a szindrómát általában csak akkor diagnosztizálják, amikor az eredeti traumából történő felépülésnek már meg kellett volna történnie, és általában csak valamennyi idővel később fedezik fel azoknál, akiknél folyamatos fájdalom jelentkezik utána. A rendelkezésre álló becslések arra utalnak, hogy az általános populációban egymillió, 10-19 éves lány és fiatal nő közül évente körülbelül 150-nél alakulhat ki CRPS.

A klinikai vizsgálati adatok áttekintése összesen 60 594 alanyt foglalt magában a Gardasil/Silgard és Gardasil 9, 42 047 alanyt pedig a Cervarix esetében. A Cervarix és a komparátor csoportokban nem azonosítottak eseteket. A Gardasil/Silgard és Gardasil 9 klinikai vizsgálatokban a CRPS incidenciája nem érte el az 1 eset/10 000 személy-évet, és összehasonlítható volt a Gardasil/Silgard, Gardasil 9, illetve a megfelelő placebo kohorszokban.

Elvégezték a spontán jelentések megfigyelt, illetve várt számának elemzését, amely az aluljelentés (1-100% közötti jelentés) tekintetében széles skálájú helyzeteket ölelt fel, és olyan jelentéseket is magában foglalt, amelyek nem feleltek meg teljes mértékben a szindróma diagnosztikus kritériumainak.

Összességében a spontán jelentések megfigyelt, illetve várt számának összehasonlítása nem utal a CRPS megnövekedett előfordulására a HPV vakcinákkal kapcsolatosan.

Továbbá a CRPS jelentések részletes áttekintése nem mutatott következetes mintázatot a vakcinációt követően a tünetek jelentkezéséig eltelt idő, illetve a klinikai jellemzők tekintetében.

A tudományos tanácsadó csoport is arra a következtetésre jutott, hogy a vizsgált CRPS jelentések többsége látszólag nem felelt meg a CRPS megállapított diagnosztikus kritériumainak.

Összességében a rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a HPV vakcinák és a CRPS közötti ok-okozati kapcsolatot.

## POTS

A POTS egy szisztémás szindróma, amelyet hosszú ideje ismernek különböző neveken, és még mindig kevésbé értenek. A rendelkezésre álló becslések arra utalnak, hogy egymillió lány és fiatal nő közül évente legalább 150 esetben alakulhat ki POTS. A POTS betegeknek típusosan álló helyzetben több mint 10 percig perzisztáló tahikardia, valamint 120/perc feletti vagy  $\geq 30$ /perccel magasabb szívfrekvencia, illetve 19 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél  $\geq 40$ /perccel magasabb szívfrekvencia jelentkezik artériás hipotenzió nélkül. A POTS diagnózisa nem alapulhat kizárólag ezeken a kritériumokon; az egyéb tünetek (például ájulás, fáradékonyság, fejfájás, szédülés, verejtékezés, remegés, szívdobogás érzés, fizikai terhelés intolerancia, ájulásközeli állapot felállásnál) eltérőek az egyes betegeknek, és egyébként nem specifikusak.

A klinikai vizsgálati adatok áttekintése összesen 60 594 alanyt foglalt magában a Gardasil/Silgard és Gardasil 9, 42 047 alanyt pedig a Cervarix esetében. A Cervarix és a komparátor csoportokban nem azonosítottak eseteket. A Gardasil/Silgard és Gardasil 9 klinikai vizsgálatokban a POTS incidenciája nem érte el az 1 eset/10 000 személy-évet, és összehasonlítható volt a Gardasil/Silgard/Gardasil 9, illetve a megfelelő placebo kohorszokban.

Összességében a spontán jelentések megfigyelt, illetve várt számának összehasonlítása a fentiekben a CRPS vonatkozásában leírt, azonos helyzetekkel nem utal a POTS megnövekedett előfordulására a HPV vakcinákkal kapcsolatosan.

Továbbá a jelentések részletes áttekintése nem mutatott következetes mintázatot a vakcinációt követően a tünetek jelentkezéséig eltelt idő, illetve a klinikai jellemzők tekintetében.

A POTS jelentések nagy többsége egy dániai centrumból származott (Brinth et al, 2015)<sup>1</sup>. Ez a centrum nemrég több információt publikált a fenti jelentésekkel kapcsolatosan, amelyek arra utaltak, hogy néhány személynél valószínűleg krónikus fáradtság szindróma (CFS) állt fenn. Ez összhangban áll a tudományos tanácsadó csoport következtetéseivel, miszerint az áttekintett POTS jelentések többsége jobban megfelelne a CFS definíciójának, illetve legalábbis tartalmazza a CFS egyes jellemzőit.

Donegan és munkatársai vizsgálata (2013)<sup>2</sup>, amely önkontrollált esetsorozat elrendezést alkalmazott (és ezáltal kikerülte a beoltott és nem beoltott differenciáldiagnosztikai gyakorlat problémáját), értékelte a CFS diagnózisokat, valamint a krónikus fáradtság és kimerültség még nem diagnosztizált tüneteivel a háziorvos által beutalt betegeket, illetve a fibromialgia, a posztvirális szindróma és a neuraszténia diagnózisokat. A vizsgálat nem talált összefüggést a HPV vakcina és a vizsgált állapotok között.

Összességében a rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a HPV vakcinák és a POTS közötti ok-okozati kapcsolatot.

### *A PRAC következtetései*

Világszerte már több mint 80 millió lány és nő kapta meg ezeket az oltásokat, egyes európai országokban pedig a vakcinációra ajánlott korcsoport 90%-át beoltották ezekkel. A vakcinák alkalmazása várhatóan megelőz számos méhnyakrák esetet, illetve a HPV által okozott, különböző egyéb daganatokat és állapotokat.

---

<sup>1</sup> Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Ortosztatikus intolerancia és poszturális tahikardia szindróma, mint a humán papillómavírus elleni vakcináció gyanított mellékhatásai; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

<sup>2</sup> Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent humán papillómavírus vakcina és a fáradtság szindrómák kockázata lányoknál az Egyesült Királyságban. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

A CRPS és a POTS tünetei átfedést mutathatnak más állapotokkal, ami nehezíti a diagnózist mind az általános populációban, mind pedig a beoltott egyéneknél. Ugyanakkor a rendelkezésre álló becslések arra utalnak, hogy az általános populációban egymillió, 10-19 év közötti lány és fiatal nő közül évente körülbelül 150 esetben alakulhat ki CRPS, és egymillió lány és fiatal nő közül évente legalább 150 esetben jelentkezhet POTS. A felülvizsgálat nem talált bizonyítékot arra, hogy ezeknek a szindrómáknak az összesített előfordulási aránya a beoltott lányoknál különbözne a korcsoportban várható arányoktól, még ha figyelembe is veszik a lehetséges aluljelentést. A PRAC megjegyezte, hogy ezen szindrómák egyes tünetei átfedést mutathatnak a krónikus fáradtság szindrómával (CFS, más néven mialgiás encefalomyelitis vagy ME). Egy nagyméretű, publikált vizsgálat<sup>2</sup> eredményei nem igazoltak összefüggést a HPV vakcina és a CFS között. Mivel a felülvizsgálatban vizsgált jelentések közül több viselte magán a CFS jellemzőit, és néhány betegnél mind a POTS, mind pedig a CFS diagnózisát felállították, ezeket az eredményeket relevánsnak tartották a jelen értékelés vonatkozásában.

Figyelembe véve a rendelkezésre álló információk összességét, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bizonyítékok nem támasztják alá azt, hogy a HPV vakcinák (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) okozzák a CRPS-t vagy a POTS-t. A HPV vakcinák előnyös hatásai továbbra is felülmúlják a kockázatokat.

Folytatni kell a vakcinák biztonságosságának gondos ellenőrzését. Ennek magában kell foglalnia a CRPS, illetve POTS jelentések utánkövetését a releváns klinikai jellemzők meghatározása, továbbá széleskörű keresési stratégiákat, köztük a kimeneteli adatokat alapul véve a lehetséges POTS és CRPS esetek azonosítása, valamint a jelentési arányoknak a POTS és CRPS ismert epidemiológiájával kapcsolatosan rendelkezésre álló információkkal történő összehasonlítása céljából.

## **A PRAC ajánlás indoklása**

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a HPV vakcinákra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a HPV vakcináció, illetve a komplex regionális fájdalom szindróma (CRPS) és a poszturális ortosztatisz tachikardia szindróma (POTS) közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott válaszokat, a publikált szakirodalmat, az Eudravigilance adatokat és a tudományos tanácsadó csoportnak a vakcinákkal kapcsolatos eredményeit, valamint a tagállamok által benyújtott adatokat és a közvélemény által benyújtott információkat.
- A PRAC figyelembe vette azt a tényt, hogy a CRPS és a POTS előfordul az általános, nem beoltott populációban, és még a HPV vakcinák bevezetése előtt leírták azokat az orvosi szakirodalomban.
- A PRAC úgy vélte, hogy a megfigyelt, illetve várt elemzések az aluljelentés tekintetében széles skálájú helyzeteket vettek figyelembe, és olyan jelentéseket is tartalmaztak, amelyek nem feleltek meg teljes mértékben a szindrómák diagnosztikus kritériumainak. Összességében ezekben az elemzésekben a szindrómák előfordulási arányai a beoltott lányoknál megfeleltek az ezekben a korcsoportokban várható arányoknak.
- A PRAC azt is megállapította, hogy számos áttekintett POTS jelentés tartalmazott közös jellemzőket a krónikus fáradtság szindrómával (CFS). Ezért a PRAC megvizsgálta egy

nagyméretű, publikált vizsgálat eredményeit, amelyek nem mutattak a jelen felülvizsgálat szempontjából releváns kapcsolatot a HPV vakcina és a CFS között.

Figyelembe véve az összes, rendelkezésre álló információt, a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a bizonyítékok nem támasztják alá a HPV vakcináció és a CRPS és/vagy POTS közötti ok-okozati kapcsolatot. A PRAC megerősítette, hogy a HPV vakcinák (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 és Silgard) előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolta a forgalomba hozatali engedély fenntartását.

#### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP megjegyezte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai számára szóló javaslatokat, amelyeket a PRAC tett a jövőbeli ellenőrzésre vonatkozóan. Megegyeztek abban, hogy a széles kutatási stratégiák alkalmazása a lehetséges CRPS és POTS esetek azonosítására, valamint a jelentési arányoknak a CRPS és POTS ismert epidemiológiájával kapcsolatosan rendelkezésre álló információkkal történő, folyamatos összehasonlítása fontos. E tekintetben a CHMP megjegyezte, hogy ezeknél az összehasonlításoknál figyelembe kell venni a szindrómák iránt valószínűleg növekedő figyelmet, hogy biztosítsák a felmerülő adatok megfelelő értékelését.

#### **Átfogó következtetés**

A CHMP ennek következtében úgy ítélte meg, hogy a HPV vakcinák (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 és Silgard) előny-kockázat profilja kedvező marad, és ezért javasolta a forgalomba hozatali engedély fenntartását.