

Pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Cilvēka papilomas vīrusa (CPV) vakcīnas pret dzemdes kakla vēzi un citiem vēzi izraisošajiem CPV infekciju veidiem ir reģistrētas Eiropas Savienībā kopš 2006. gada. Periodiskie uzraudzības ziņojumi par zāļu varbūtējām nevēlamām blakusparādībām ir izraisījuši bažas par iespējamo cēloņsakarību starp vakcīnu lietošanu un diviem sindromiem — kompleksu reģionālo sāpju sindromu (KRSS) un posturālas ortostatiskās tahikardijas sindromu (POTS). Šie sindromi jau iepriekš bijuši pakļauti PRAC atkārtotai izvērtēšanai.

Tādēļ 2015. gada 9. jūlijā Eiropas Komisija (EK) uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, kas izriet no farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūto datu izvērtēšanas, un lūdza EMA izvērtēt šo bažu pamatotību.

PRAC pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekiem (MAH) iesniegt klīnisko pētījumu datus un analīzes par KRSS un POTS, kā arī pēcreģistrācijas drošuma datus, un šajā novērtējumā ņēma vērā literatūras pārskatu, *EudraVigilance* datus, dalībvalstu, tostarp, Dānijas, iesniegtos ziņojumus, informāciju no Japānas, kā arī informāciju, ko sabiedrība iesniegusi brīvprātīgi. Zinātnisko konsultatīvo grupu (SAG) lūdza izstrādāt ieteikumu par vakcīnām. Šo grupu papildināja Eiropas ekspertu grupa, kas bija specializējusies minēto sindromu, neiroloģijas, kardioloģijas un farmakoepidemioloģijas jautājumos.

KRSS

KRSS sindromu definē kā hroniskas sāpes, kas nav samērīgas ar sākotnējo traumu. Tas var būt saistīts ar disautonomijas pazīmēm un simptomiem un parasti izpaužas tikai vienā ekstremitātē. KRSS parasti parādās pēc traumas epizodes, piemēram, plaukstu lūzuma vai karpālā kanāla sindroma operācijas, vai arī pēc ekstremitātes imobilizācijas. KRSS sākotnējos simptomus ir grūti identificēt, jo šo sindromu parasti diagnosticē tikai pēc pazīmes, ka nenotiek pacienta normāla atgūšanās no sākotnējās traumas, un pacientiem, kuriem ir ilgstošas sāpes, tas parasti tiek atpazīts tikai pēc kāda laika. Saskaņā ar pieejamajām aplēsēm katru gadu vispārējā populācijā apmēram 150 meitenēm un jaunām sievietēm no miliona vecuma grupā no 10 līdz 19 gadiem var attīstīties KRSS.

Pārskatot klīnisko pētījumu datus, *Gardasil/Silgard* un *Gardasil9* novērtēšanā tika iekļauti kopumā 60594 subjekti, bet *Cervarix* novērtēšanā — 42047 subjekti. Pētījuma grupā, kas saņēma *Cervarix* vakcīnu, un salīdzinājuma grupās neidentificēja nevienu gadījumu. Klīniskajos pētījumos ar *Gardasil/Silgard* un *Gardasil 9* vakcīnām KRSS biežums bija mazāks nekā 1 uz 10000 pacientgadiem un ir salīdzināms ar *Gardasil/Silgard/Gardasil 9* un atbilstošajām placebo grupām.

Pētījumos veica salīdzinājuma analīzi starp novēroto un paredzamo spontāno ziņojumu skaitu, kurā ietilpa plaša scenāriju analīze, izvērtējot nepietiekamas ziņošanas gadījumus (no 1–100 %), un iekļaujot ziņojumus, kas pilnībā neatbilda sindroma diagnostikas kritērijiem.

Kopumā novēroto spontāno ziņojumu skaits salīdzinājumā ar paredzamo spontāno ziņojumu skaitu neliecināja par palielinātu KRSS gadījumu skaitu saistībā ar vakcīnām pret CPV.

Turklāt detalizētais pārskats par KRSS ziņojumiem neuzrādīja konkrētu sakarību starp laiku līdz blakusparādību sākumam (*TTO*) pēc vakcinācijas vai klīniskajām pazīmēm.

Tāpat SAG secināja, ka lielākā daļa pārskatīto KRSS ziņojumu neatbilda KRSS noteiktajiem diagnostikas kritērijiem.

Kopumā pieejamie dati neapstiprināja cēloņsakarību starp CPV vakcīnām un KRSS.

POTS

POTS ir sistēmisks sindroms, kas ir zināms jau ilgu laiku ar dažādiem nosaukumiem, taču joprojām nav pietiekami izpētīts. Pieejamie aprēķini liecina, ka katru gadu vismaz 150 meitenēm un jaunām

sievietēm no miljona var attīstīties POTS. Pacienti ar POTS parasti novēro pastāvīgu tahikardiju ilgāk nekā 10 minūtes, pieceļoties kājās, kā arī sirdsdarbības ātruma palielināšanos virs 120 sitieniem minūtē vai par ≥ 30 sitieniem minūtē, un bērniem un pusaudžiem līdz 19 gadu vecumam par ≥ 40 sitieniem minūtē bez arteriālās hipotensijas. POTS diagnozi nevar uzstādīt, ņemot par pamatu tikai šos kritērijus. Pacienti var būt arī citi nespecifiski simptomi (piemēram, ģībonis, nogurums, galvassāpes, neskaidra sajūta galvā, pastiprināta svīšana, tremors, sirdsklauves, fizisku vingrinājumu nepanesība, ģībšanas sajūta, pieceļoties kājās).

Pārskatot klīnisko pētījumu datus, *Gardasil/Silgard* un *Gardasil9* novērtēšanā tika iekļauti kopumā 60594 subjekti, bet *Cervarix* novērtēšanā — 42047 subjekti. Pētījuma grupā, kas saņēma *Cervarix* vakcīnu, un salīdzinājuma grupās neidentificēja nevienu gadījumu. Klīniskajos pētījumos ar *Gardasil/Silgard* un *Gardasil 9* vakcīnām POTS biežums bija mazāks nekā 1 no 10000 pacientgadiem un ir salīdzināms ar *Gardasil/Silgard/Gardasil 9* un atbilstošajām placebo grupām.

Kopumā novēroto spontāno ziņojumu skaits salīdzinājumā ar paredzamo spontāno ziņojumu skaitu ar tādu pašu scenāriju kā iepriekš aprakstītajā KRSS gadījumā neliecināja par palielinātu POTS gadījumu skaitu saistībā ar vakcīnām pret CPV.

Turklāt detalizētais pārskats par KRSS ziņojumiem neuzrādīja konkrētu sakarību starp laiku līdz blakusparādību sākumam (*TTO*) pēc vakcinācijas vai klīniskajām pazīmēm.

Lielāko daļu POTS ziņojumu bija iesniedzis centrs Dānijā (*Brinth et al., 2015*)¹. Šis centrs nesena publicēja papildus informāciju par šiem ziņojumiem, kas liecina, ka dažiem indivīdiem, iespējams, ir bijis hroniska noguruma sindroms (HNS). Lielākā daļa pārskatīto POTS ziņojumu drīzāk atbilda HNS definīcijai vai vismaz dažām HNS pazīmēm, kas atbilst Zinātniskās konsultatīvās grupas secinājumiem.

Donegan un kolēģu veiktajā pētījumā (2013. gadā)², izmantojot paškontroles gadījumu modeli (un tādējādi izvairoties no problēmām sakarā diferenciālās diagnostikas praksi vakcinētiem un nevakcinētiem pacientiem), izvērtēja HNS diagnožu uzstādīšanu, kā arī vispārējo praksi vēl pagaidām nediagnosticētu hroniskā noguruma un nespēka simptomu noteikšanā, kā arī fibromialģijas, pēcvirusu sindroma un neirastēnijas diagnozes uzstādīšanā. Pētījumā nekonstatēja cēloņsakarību starp HNS vakcīnu un jebkuru no pētītajiem stāvokļiem.

Kopumā pieejamie dati neapstiprināja cēloņsakarību starp CPV vakcīnām un POTS.

PRAC secinājumi

Šīs vakcīnas tagad ir ievadītas vairāk nekā 80 miljoniem meiteņu un sieviešu visā pasaulē, un dažās Eiropas valstīs tās ievadītas 90 % vakcinācijai ieteiktās vecuma grupas pacientēm. Sagaidāms, ka ar šo vakcīnu lietošanu varēs daudzus gadījumos izsargāties no saslimšanas ar dzemdes kakla vēzi, kā arī citiem vēža veidiem un saslimšanām, ko izraisa CPV.

KRSS un POTS simptomi var pārklāties ar citiem patoloģiskiem stāvokļiem, kas apgrūtina diagnozes uzstādīšanu vispārējā populācijā un vakcinētiem indivīdiem. Tomēr pieejamie aprēķini liecina, ka katru gadu vispārējā populācijā apmēram 150 meitenēm un jaunām sievietēm no miljona vecuma grupā no 10 līdz 19 gadiem attīstās KRSS, un vismaz 150 meitenēm un jaunām sievietēm no miljona attīstās POTS. Pārskata rezultāti neuzrādīja pierādījumus, kas apliecinātu, ka šo sindromu kopējais biežums vakcīnu saņēmušām meitenēm atšķirtos no paredzamā biežuma šajās vecuma grupās, pat ņemot vērā

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus; *Vaccine*, 2015; 33(22): 2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7.

iespējamos nepietiekamas ziņošanas gadījumus. *PRAC* ņēma vērā, ka daži šo sindromu simptomi var pārklāties ar hroniska noguruma sindromu (HNS, ko dēvē arī par mialģisko encefalomiēlītu jeb ME) Liela publicētā pētījuma² rezultātos neatklājās saikne starp CPV vakcīnu un HNS. Tā kā daudziem pārskatā izskatītajiem ziņojumiem bija HNS pazīmes un dažiem pacientiem bija uzstādīta POTS un HNS diagnoze, šos rezultātus uzskatīja par būtiskiem pašreizējā novērtējumā.

Izvērtējusi visu pieejamo informāciju, *PRAC* secināja, ka pierādījumi neapstiprina cēloņsakarību starp CPV vakcīnām (*Cervarix*, *Gardasil*, *Gardasil 9* un *Silgard*) un KRSS vai POTS. CPV vakcīnu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz to radīto risku.

Šo vakcīnu drošums ir rūpīgi jāuzrauga arī turpmāk. Tajā jāiekļauj KRSS vai POTS ziņojumu pēcpārbaude būtisko klīnisko pazīmju noteikšanai, iespējamo POTS un KRSS gadījumu identificēšanai, pamatojoties uz plašas meklēšanas stratēģijām, tostarp, iznākuma sīkāku izklāstu, un ziņojumu biežuma salīdzināšana ar pieejamo informāciju par zināmo POTS un KRSS epidemioloģiju.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) izskatīja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu *CVP* vakcīnām;
- *PRAC* izskatīja iesniegto datu kopumu par iespējamo cēloņsakarību starp vakcināciju pret CPV un kompleksa reģionālo sāpju sindroma (KRSS) un posturāla ortostatiskās tahikardijas sindroma (POTS) attīstību. Šajos datos ietilpa reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtās atbildes, publicētā literatūra, *EudraVigilance* dati un Zinātniskās konsultatīvās grupas (*SAG*) secinājumi attiecībā uz vakcīnām, kā arī dalībvalstu sniegtie dati un sabiedrības sniegtā informācija;
- *PRAC* ņēma vērā faktu, ka KRSS un POTS rodas vispārējā populācijā nevakcinētiem indivīdiem un ka šie gadījumi tikuši aprakstīti medicīnas literatūrā pirms CPV vakcīnas ieviešanas;
- *PRAC* uzskatīja, ka salīdzinājuma analīzēs starp novēroto un paredzamo spontāno ziņojumu skaitu tika ņemta vērā plaša scenāriju analīze attiecībā uz nepietiekamas ziņošanas gadījumiem, un iekļāva ziņojumus, kas pilnībā neatbilda sindromu diagnostikas kritērijiem. Kopumā analīzēs uzrādītais sindromu rašanās biežums vakcināciju saņēmušajām meitenēm atbilda paredzamajam biežumam šajās vecuma grupās;
- *PRAC* atzīmēja, ka daudziem POTS pārskatītajiem ziņojumiem ir bijušas kopīgas pazīmes ar hroniska noguruma sindromu (HNS). Tāpēc *PRAC* lielā publicētā pētījuma rezultātus, kas neuzrādīja cēloņsakarību starp CPV vakcīnu un HNS, uzskatīja par būtiskiem pašreizējā pārskatīšanā;

Komiteja, izskatot visu pieejamo informāciju, secināja, ka nepastāv cēloņsakarības starp CPV vakcināciju un KRSS un/vai POTS. *PRAC* apstiprināja, ka CPV vakcīnu (*Cervarix*, *Gardasil*, *Gardasil 9* un *Silgard*) ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva un ieteica saglabāt reģistrācijas apliecības šīm vakcīnām.

***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

CHMP uzsvēra reģistrācijas apliecības īpašniekiem *PRAC* sniegtos ieteikumus attiecībā uz turpmāko uzraudzību. Tika nolemts, ka plašas meklēšanas stratēģiju izmantošana iespējamo KRSS un POTS

gadījumu identificēšanai, kā arī notiekoša ziņojumu biežuma salīdzināšana ar pieejamo informāciju par zināmo KRSS un POTS epidemioloģiju ir būtiska. Šajā sakarā *CHMP* norādīja, ka šajos salīdzinājumos ir jāņem vērā iespējamā informētības palielināšanās saistībā ar šiem sindromiem, lai nodrošinātu atbilstošu jauno datu interpretāciju.

Vispārējais secinājums

Rezultātā *CHMP* secināja, ka CPV vakcīnu (*Cervarix*, *Gardasil*, *Gardasil 9* un *Silgard*) ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva un ieteica saglabāt reģistrācijas apliecības šīm vakcīnām.