

Príloha

Vedecké závery

Vedecké závery

Očkovacie látky proti ľudskému papilomavírusu (HPV) sú povolené v Európskej únii od roku 2006 na prevenciu rakoviny krčku maternice a rôznych iných druhov rakovín zapríčinených infekciou vírusom HPV. Bežné sledovanie hlásení o podozrivých nežiaducich reakciách vyvolalo otázky o potenciálnej súvislosti medzi používaním vakcín a dvomi syndrómami, ktoré sú známe ako komplexný regionálny bolestivý syndróm (CRPS) a syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS). Tieto syndrómy boli v minulosti opakovane preskúmané výborom PRAC.

Dňa 9. júla 2015 Európska komisia na základe farmakovigilančných údajov preto začala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala agentúru EMA, aby posúdila tieto výhrady.

Výbor PRAC požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh o údaje a analýzy týkajúce sa syndrómov CRPS a POTS z klinických skúšaní a údaje o bezpečnosti po uvedení na trh, pričom vzal na vedomie prehľad literatúry, údaje zo systému Eudravigilance, hlásenia, ktoré predložili členské štáty vrátane Dánska, ako aj informácie z Japonska a informácie, ktoré dobrovoľne predložila verejnosť. O radu bola požiadaná aj vedecká poradná skupina (SAG) pre očkovacie látky. Odborný potenciál tejto skupiny posilnili ďalší európski odborníci na tieto syndrómy a na neurológiu, kardiológiu a farmakoepidemiológiu.

Syndróm CRPS

Syndróm CRPS je vymedzený ako pretrvávajúca bolesť, ktorá je neúmerná vyvolávajúcej udalosti a môže súvisieť s dysautónomnymi príznakmi a symptómami a zvyčajne postihuje len jednu končatinu. Syndróm CRPS zvyčajne nasleduje po epizóde traumy vrátane fraktúry zápästia alebo po operácii syndrómu karpálneho tunela, alebo po imobilizácii končatiny. Nástup symptómov syndrómu CRPS je ťažké vymedziť, lebo tento syndróm je zvyčajne diagnostikovaný až od momentu, keď už malo dôjsť k normálnemu zotaveniu z úvodnej traumy, a zvyčajne je rozpoznávaný až trochu neskôr v prípade osôb, u ktorých sa následne vyskytuje pretrvávajúca bolesť. Z dostupných odhadov vyplýva, že syndróm CRPS sa môže v celkovej populácii každoročne vyvinúť asi u 150 z jedného milióna dievčat a mladých žien vo veku 10 – 19 rokov.

Preskúmanie údajov z klinických skúšaní zahŕňalo celkovo 60 594 subjektov očkovaných vakcínami Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a 42 047 subjektov očkovaných vakcínou Cervarix. V kohorte očkovanej vakcínou Cervarix a v porovnávacej kohorte neboli identifikované žiadne prípady. Výskyt syndrómu CRPS v klinických skúšaní, v ktorých boli použité vakcíny Gardasil/Silgard a Gardasil 9, bol menej ako jeden prípad na 10 000 osôb-rokov, ktorý bol porovnateľný s kohortami očkovanými vakcínami Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a so zodpovedajúcimi kohortami, v ktorých bolo použité placebo.

Uskutočnili sa analýzy pozorovaného počtu v porovnaní s očakávaným počtom spontánnych hlásení zahŕňajúce rôzne scenáre týkajúce sa nedostatočného ohlasovania (1 – 100 % ohlasovanie) vrátane hlásení, ktoré úplne nespĺňali diagnostické kritériá pre tento syndróm.

Porovnania pozorovaného počtu a očakávaného počtu spontánnych hlásení celkovo nenaznačujú zvýšený výskyt syndrómu CRPS súvisiaceho s vakcínami proti vírusu HPV.

Okrem toho podrobné preskúmanie hlásení syndrómu CRPS nepreukázalo konzistentný vzorec času, pokiaľ ide o nástup (TTO) po očkovaní alebo klinické charakteristiky.

Skupina SAG dospela tiež k záveru, že väčšina preskúmaných hlásení syndrómu CRPS zrejme nespĺňala stanovené diagnostické kritériá pre syndróm CRPS.

Dostupné údaje celkovo nepodporujú príčinnú súvislosť medzi očkovacími látkami proti vírusu HPV a syndrómom CRPS.

Syndróm POTS

Syndróm POTS je systémový syndróm, ktorý je dávno známy aj pod inými názvami a stále nie je dostatočne pochopený. Z dostupných odhadov vyplýva, že syndróm POTS sa môže každoročne vyvinúť najmenej u 150 z jedného milióna dievčat a mladých žien. Pacienti so syndrómom POTS majú zvyčajne po tom, čo sa postavia, pretrvávajúcu tachykardiu počas viac ako 10 minút, ako aj zvýšenú srdcovú frekvenciu nad 120 úderov za minútu alebo o ≥ 30 úderov za minútu, a deti a mladiství mladší ako 19 rokov o ≥ 40 úderov za minútu bez toho, aby došlo k arteriálnej hypotenzii. Stanovenie diagnózy syndrómu POTS sa nemôže opierať len o tieto kritériá. U pacientov sa vyskytujú aj ďalšie symptómy (napr. synkopa, únava, bolesť hlavy, točenie hlavy, potenie, tras, palpitácie, neznášanlivosť fyzickej aktivity, stav blízky synkope po postavení sa), ktoré inak nie sú špecifické.

Preskúmanie údajov z klinických skúšaní zahŕňalo celkovo 60 594 subjektov očkovaných vakcínami Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a 42 047 subjektov očkovaných vakcínou Cervarix. V kohorte očkovanej vakcínou Cervarix a v porovnávacej kohorte neboli identifikované žiadne prípady. Výskyt syndrómu POTS v klinických skúšaníach, v ktorých boli použité vakcíny Gardasil/Silgard a Gardasil 9, bol menej ako jeden prípad na 10 000 osôb-rokov, ktorý bol porovnateľný s kohortami očkovanými vakcínami Gardasil/Silgard a Gardasil 9 a so zodpovedajúcimi kohortami, v ktorých bolo použité placebo.

Porovnania pozorovaného počtu a očakávaného počtu spontánnych hlásení s rovnakými scenármi, ako sú opísané vyššie pre syndróm CRPS, celkovo nenaznačujú zvýšený výskyt syndrómu POTS súvisiaceho s očkovacími látkami proti vírusu HPV.

Okrem toho podrobné preskúmanie hlásených prípadov nepreukázalo konzistentný vzorec času, pokiaľ ide o nástup (TTO) po očkovaní alebo klinické charakteristiky.

Veľká väčšina hlásení syndrómov POTS pochádzala z jedného centra v Dánsku (Brinth a kol., 2015)¹. Toto centrum nedávno uverejnilo viac informácií o týchto prípadoch, ktoré naznačujú, že niektorí jedinci pravdepodobne mali syndróm chronickej únavy (CFS). To je v súlade so závermi vedeckej poradnej skupiny, podľa ktorých väčšina preskúmaných hlásení syndrómu POTS by lepšie zodpovedala vymedzeniu syndrómu CFS alebo aspoň zahŕňa niektoré charakteristiky syndrómu CFS.

V štúdiu realizovanej Doneganom a kol. (2013)², v ktorej bola použitá koncepcia samokontrolovanej série prípadov (a preto nevznikol problém diferenciálnej diagnostiky u vakcinovaných a nevakcinovaných jedincov), sa posudzovala diagnóza syndrómu CFS, ako aj postúpenia vecí z lekárskej praxe pre doteraz nediagnostikované symptómy chronickej únavy a vyčerpania a tiež diagnóza fibromyalgie, postvírusového syndrómu a neurasténie. V štúdiu sa nezistila žiadna súvislosť medzi vakcínou proti vírusu HPV a niektorým zo skúmaných stavov.

Dostupné údaje celkovo nepodporujú príčinný vzťah medzi očkovacími látkami proti vírusu HPV a syndrómom POTS.

¹ Brinth, L. S., Pors, K., Theibel, A. C., Mehlsen, J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus (Ortostatická intolerancia a syndróm posturálnej tachykardie ako suspektné nežiaduce účinky vakcinácie proti ľudskému papilomavírusu. *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 (Bivalentná vakcína proti ľudského papilomavírusu a riziko únavových syndrómov u dievčat v Spojenom kráľovstve). *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7.

Závery výboru PRAC

Týmto vakcínami bolo v súčasnosti očkovaných viac ako 80 miliónov dievčat a žien na celom svete a v niektorých európskych krajinách bolo nimi očkovaných až 90 % dievčat a žien vo vekovej skupine odporúčanej na vakcináciu. Očakáva sa, že použitie týchto vakcín zabráni mnohým prípadom rakoviny krčka maternice a rôznym ďalším druhom rakovín a stavom, ktoré sú zapríčinené vírusom HPV.

Symptómy syndrómu CRPS a syndrómu POTS sa môžu prekrývať s inými stavmi, čo sťažuje stanovenie diagnózy v celkovej populácii aj u očkovaných jednotlivcov. Z dostupných odhadov však vyplýva, že v celkovej populácii sa syndróm CRPS môže každoročne vyvinúť asi u 150 z jedného milióna dievčat a mladých žien vo veku od 10 do 19 rokov a syndróm POTS sa môže každoročne vyvinúť najmenej u 150 z jedného milióna dievčat a mladých žien. Pri preskúmaní sa nezistil žiadny dôkaz, že celkové miery týchto syndrémov u očkovaných dievčat sa odlišujú od očakávaných mier v týchto vekových skupinách, ani keď sa vzalo do úvahy možné nedostatočné ohlasovanie. Výbor PRAC vzal na vedomie, že niektoré symptómy týchto syndrémov sa môžu prekrývať so syndrómom chronickej únavy (CFS, známym tiež ako myalgická encefalomyelitída alebo ME). Výsledky rozsiahlej uverejnenej štúdie² nepreukázali súvislosť medzi vakcínou proti vírusu HPV a syndrómom CFS. Keďže mnoho prípadov posudzovaných v tomto preskúmaní má charakteristiky syndrómu CFS a niektorí pacienti mali diagnózu syndrómu POTS aj syndrómu CFS, tieto výsledky sa považovali za relevantné pre aktuálne hodnotenie.

Vzhľadom na všetky dostupné informácie výbor PRAC dospel k záveru, že dôkazy nepodporujú podozrenie, že očkovacie látky proti vírusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) spôsobujú syndróm CRPS alebo syndróm POTS. Prínosy očkovacích látok proti vírusu HPV naďalej prevyšujú riziká spojené s ich používaním.

Bezpečnosť týchto očkovacích látok má byť naďalej pozorne sledovaná. Malo by to zahŕňať sledovanie hlásených prípadov syndrómu CRPS alebo syndrómu POTS na stanovenie príslušných klinických charakteristík, na identifikovanie možných prípadov syndrómu POTS a syndrómu CRPS na základe rozsiahlych stratégií sledovania vrátane podrobných informácií o výsledkoch a na porovnanie mier hlásení s dostupnými informáciami o známej epidemiológii syndrómu POTS a syndrómu CRPS.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre očkovaciu látku proti vírusu HPV,
- výbor PRAC vzal na vedomie všetky predložené údaje týkajúce sa potenciálnej súvislosti medzi očkovaním proti vírusu HPV a výskytom komplexného regionálneho bolestivého syndrómu (CRPS) a syndrómu posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS). Zahŕňalo to odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, uverejnenú literatúru, údaje zo systému Eudravigilance a názor vedeckej poradnej skupiny (SAG) na očkovacie látky, ako aj údaje, ktoré predložili členské štáty a informácie, ktoré predložila verejnosť,
- výbor PRAC vzal na vedomie skutočnosť, že syndrómy CRPS a POTS sa vyskytujú v celkovej nevakcinovanej populácii a boli opísané v lekárskej literatúre pred zavedením očkovacích látok proti vírusu HPV,
- výbor PRAC vzal na vedomie, že pri vykonaných analýzach v porovnaní s očakávanými analýzami boli zohľadnené rôzne scenáre týkajúce sa nedostatočného ohlasovania a že zahŕňali hlásenia, ktoré úplne nespĺňali diagnostické kritériá pre tieto syndrómy. Miera týchto

syndrómov u očkovaných dievčat bola v týchto analýzach celkovo konzistentná s očakávanými mierami v týchto vekových skupinách,

- výbor PRAC vzal tiež na vedomie, že mnoho skúmaných prípadov syndrómu POTS má spoločné charakteristiky so syndrómom chronickej únavy (CFS). Výbor PRAC preto považoval výsledky rozsiahlej uverejnenej štúdie, ktorá nepreukázala súvislosť medzi očkovacou látkou proti vírusu HPV a syndrómom CFS, za relevantné pre aktuálne preskúmanie,

výbor vzal na vedomie všetky dostupné informácie a dospel k záveru, že dôkazy nepodporujú príčinnú súvislosť medzi očkovaním proti vírusu HPV a syndrómom CRPS a/alebo syndrómom POTS. Výbor PRAC potvrdil, že pomer prínosu a rizika pre očkovacie látky proti vírusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 a Silgard) ostáva priaznivý a odporúča zachovať povolenia na uvedenie na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčania pre držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktoré vydal výbor PRAC v súvislosti s budúcim sledovaním. Schválilo sa, že je dôležité použiť rozsiahle stratégie sledovania na identifikovanie možných prípadov syndrómov CRPS a POTS a naďalej porovnávať miery hlásení s dostupnými informáciami o známej epidemiológii syndrómov CRPS a POTS. Výbor CHMP v tejto súvislosti poznamenal, že tieto porovnaná by mali zohľadniť pravdepodobne sa zvyšujúcu informovanosť o týchto syndrómoch, aby sa zabezpečila správna interpretácia vznikajúcich údajov.

Celkový záver

Výbor CHMP teda usudzuje, že pomer prínosu a rizika pre očkovacie látky proti vírusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 a Silgard) ostáva priaznivý, a preto odporúča zachovať povolenia na uvedenie na trh.