

Dodatak
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Cjepiva protiv humanih papiloma virusa (HPV) odobrena su u Europskoj uniji od 2006. u svrhu sprječavanja nastanka raka grlića maternice i drugih karcinoma uzrokovanih infekcijom HPV-om. Rutinski nadzor prijava sumnji na nuspojave doveo je do pitanja o mogućoj povezanosti između korištenja cjepiva i posebice dvaju sindroma poznatih pod nazivima kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) i sindrom posturalne ortostatske tahikardije (SPOT). Ovi su sindromi bili predmet prethodnih opetovanih pregleda PRAC-a.

Stoga je Europska komisija 9. srpnja 2015. pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju podataka o farmakovigilanciji i zatražila od EMA-e da ocijeni ta pitanja.

PRAC je od nositelja odobrenja zatražio podatke i analize u vezi s KRBS-om i SPOT-om iz kliničkih ispitivanja i podatke o sigurnosti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te je uzeo u obzir pregled literature, podatke iz baze podataka Eudravigilance, izvješća država članica, uključujući Dansku, te informacije od Japana i informacije koje je su dobrovoljno dostavili članovi javnosti. Zatražen je savjet od znanstvene savjetodavne skupine; stručnost te skupine nadopunjena je dodatnim europskim stručnjacima za te sindrome i neurologiju, kardiologiju i farmakoepidemiologiju.

KRBS

KRBS se definira kao stalna bol koja nije razmjerna uzročnom događaju, koja se može povezati sa znakovima i simptomima disautonomije te se najčešće pojavljuje samo u jednom ud. KRBS se najčešće javlja nakon traume, uključujući prijelom zapešća, operaciju zbog sindroma karpalnog tunela ili imobilizaciju uda. Početak javljanja simptoma KRBS-a teško se može definirati jer se sindrom najčešće dijagnosticira tek u trenutku kada je već trebalo doći do uobičajenog oporavka od prvotne traume te se najčešće prepoznaje nakon nekog vremena, među osobama koje pate od stalne boli. Iz dostupnih procjena može se zaključiti da u općem stanovništvu otprilike 150 djevojčica i mladih žena na milijun u dobi između 10 i 19 godina svake godine može početi patiti od KRBS-a.

U pregledu podataka iz kliničkih ispitivanja ukupno 60 594 ispitanika uključeno je za Gardasil/Silgard i Gardasil 9 te 42 047 za Cervarix. Nije utvrđen nijedan slučaj u skupini koja je primila Cervarix i skupinama koje su primile usporednik. Pojava KRBS-a u kliničkim ispitivanjima cjepiva Gardasil/Silgard i Gardasil 9 iznosila je manje od 1 slučaja na 10 000 osoba godišnje, usporedivo sa skupinama Gardasil/Silgard i Gardasil 9 i odgovarajućim skupinama koje su primile placebo.

Provedene su analize uočenog broja spontanijh prijava u odnosu na njihov očekivani broj, pri čemu je obuhvaćen široki raspon scenarija u pogledu neprijavlivanja (od 1 – 100 % prijava) te su uključene prijave koje nisu u potpunosti ispunile dijagnostičke kriterije za sindrom.

Ukupno gledajući, usporedbe uočenog i očekivanog broja spontanijh prijava ne ukazuju na povećanu pojavu KRBS-a u odnosu na cjepiva protiv HPV-a.

Nadalje, detaljnim pregledom prijava KRBS-a nije uočen dosljedan uzorak u pogledu vremena nastupa simptoma nakon cijepljenja ili kliničkih svojstava.

Stručna savjetodavna skupina također je zaključila kako se čini da većina pregledanih prijava KRBS-a nije ispunila utvrđene kriterije za KRBS.

Općenito gledajući, dostupni podaci ne podržavaju uzročnu vezu između cjepiva protiv HPV-a i KRBS-a.

SPOT

SPOT je sustavni sindrom koji je odavno poznat pod različitim nazivima te i dalje nije u dovoljnoj mjeri razjašnjen. Dostupne procjene ukazuju na to da se SPOT može razviti u najmanje 150 djevojčica i mladih žena na milijun svake godine. Bolesnici koji boluju od SPOT-a najčešće proživljavaju neprestanu tahikardiju više od 10 minuta nakon ustajanja, kao i ubrzanje rada srca na više od 120 otkucaja po minuti ili za ≥ 30 otkucaja po minuti, dok kod djece i osoba mlađih od 19 godina to iznosi ≥ 40 bpm, bez arterijske hipotenzije. Dijagnoza SPOT-a ne može se temeljiti isključivo na tim kriterijima; ostali simptomi (npr. gubitak svijesti, umor, glavobolje, ošamućenost, dijaforeza, nevoljno drhtanje, palpitacije, nemogućnost vježbanja, osjećaj gubitka svijesti prilikom ustajanja) razlikuju se među pacijentima i nisu specifični.

U pregledu podataka iz kliničkih ispitivanja ukupno 60 594 ispitanika uključeno je za Gardasil/Silgard i Gardasil 9 te 42 047 za Cervarix. Nije utvrđen nijedan slučaj u skupini koja je primila Cervarix i skupinama koje su primile usporednik. Pojava SPOT-a u kliničkim ispitivanjima cjepiva Gardasil/Silgard i Gardasil 9 prisutna je u manje od 1 slučaja na 10 000 osoba godišnje i usporediva sa skupinama Gardasil/Silgard/Gardasil 9 i odgovarajućim skupinama koje su primile placebo.

Ukupno gledajući, usporedbe između uočenog i očekivanog broja spontanijih prijava s istim scenarijima prethodno opisanima za KRBS ne ukazuju na povećanu pojavu SPOT-a u odnosu na cjepiva protiv HPV-a.

Nadalje, detaljnim pregledom prijava nije uočen dosljedan uzorak u pogledu vremena do nastupa simptoma nakon cijepljenja ili kliničkih svojstava.

Velika većina prijava SPOT-a dolazi iz centra u Danskoj (Brinth et al, 2015.)¹. Taj je centar nedavno objavio dodatne informacije o spomenutim prijavama koje upućuju na to da su neki od tih pojedinaca vjerojatno imali sindrom kroničnog umora (SKU). Navedeno je u skladu sa zaključcima znanstvene savjetodavne skupine da većina pregledanih prijava SPOT-a bolje odgovara definiciji SKU-a ili u najmanju ruku obuhvaća neka svojstva SKU-a.

U studiji koju su proveli Donegan i suradnici (2013.)², a u kojoj je korišten model niza samokontrolirajućih slučajeva (čime je izbjegnuta problem diferencijalne dijagnoze kod cijepljenih i necijepljenih osoba), ocjenjivale su se dijagnoze SKU-a i upućivanja liječnika opće prakse za dotad nedijagnosticirane simptome kroničnog umora i iscrpljenosti, kao i dijagnoze fibromialgije, postviralnog sindroma i neurastenije. Studijom nije utvrđena veza između cjepiva protiv HPV-a i bilo kojeg proučavanog stanja.

Ukupno gledajući, dostupni podaci ne podržavaju u dovoljnoj mjeri uzročnu vezu između cjepiva protiv HPV-a i SPOT-a.

Zaključci PRAC-a

Više od 80 milijuna djevojčica i žena diljem svijeta primilo je ova cjepiva; u nekim europskim zemljama njima je cijepljeno 90 % pripadnica dobne skupine za koju se preporučuje cijepljenje.

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* (Sindrom ortostatske intolerancije i posturalne tahikardije kao moguća nuspojava cjepiva protiv humanog papiloma virusa); *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*. (Bivalentno cjepivo protiv humanog papiloma virusa i opasnost od nastanka sindroma umora u djevojčica u Ujedinjenoj Kraljevini.) *Vaccine*, 2013.; 31(43): 4961.-7.

Očekuje se da će se primjenom tih cjepiva spriječiti brojni slučajevi raka grlića maternica te drugih karcinoma i stanja koja uzrokuje HPV.

Simptomi KRBS-a i SPOT-a mogu se preklapati s drugim stanjima, što otežava dijagnozu kod općeg stanovništva i cijepljenih pojedinaca. Međutim, dostupne procjene ukazuju na to da se svake godine među općim stanovništvom u oko 150 djevojčica i mladih žena u dobi od 10 do 19 godina na njih milijun može razviti KRBS, te da se svake godine u najmanje 150 djevojčica i mladih žena na milijun može razviti SPOT. Pregledom nisu utvrđeni dokazi o tome da se ukupne stope pojave tih sindroma u cijepljenih djevojaka razlikuju od očekivanih stopa u tim dobnim skupinama, čak ako se u obzir uzme i neprijavljivanje. PRAC je uočio da se neki simptomi tih sindroma mogu preklapati s kroničnim sindromom umora (SKU, također poznat kao mijalglični encefalomijelitis, ME). Rezultati velike objavljene studije² nisu pokazali vezu između cjepiva protiv HPV-a i SKU-a. Budući da brojne prijave uzete u obzir u pregledu imaju značajke SKU-a, a brojni su pacijenti imali dijagnoze SPOT-a i SKU-a, ti su se rezultati smatrali relevantnima za trenutnu ocjenu.

Uzimajući u obzir ukupnost dostupnih podataka, PRAC je zaključio da nema dokaza da cjepiva protiv HPV-a (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) uzrokuju KRBS ili SPOT. Koristi cjepiva protiv HPV-a i dalje nadmašuju njihove rizike.

Sigurnost ovih cjepiva i dalje se treba pažljivo pratiti. To treba obuhvaćati praćenje prijava KRBS-a i SPOT-a kako bi se utvrdile relevantne kliničke značajke, prepoznali mogući slučajevi SPOT-a i KRBS-a na temelju strategija opsežnog pretraživanja, uključujući pojedinosti o ishodima, te kako bi se usporedile stope prijavljivanja s dostupnim informacijama o poznatoj epidemiologiji SPOT-a i KRBS-a.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- je Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za cjepiva protiv HPV-a;
- je PRAC pregledao sve podatke dostavljene u pogledu moguće povezanosti između cjepiva protiv HPV-a i pojave kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (KRBS) i sindroma postularne ortostatske tahikardije (SPOT); su ti podaci obuhvaćali odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, objavljenu literaturu, podatke iz baze podataka Eudravigilance, zaključak znanstvene savjetodavne skupine o cjepivima, kao i podatke koje su dostavile države članice i informacije koje je dostavila javnost;
- PRAC je uzeo u obzir činjenicu da se sindromi KRBS i SPOT pojavljuju u općeg necijepljenog stanovništva te da su opisani u medicinskoj literaturi još prije uvođenja cjepiva protiv HPV-a.
- PRAC je smatrao da je analiza uočenog i očekivanog uzet u obzir širok raspon scenarija u pogledu neprijavljivanja te da su te analize uključivale prijave koje nisu u potpunosti ispunjavale dijagnostičke kriterije za te sindrome. Ukupno gledajući, u tim su analizama stope pojave tih sindroma u cijepljenih djevojaka bile sukladne očekivanim stopama u tim dobnim skupinama.
- Nadalje, PRAC je uočio da su brojne pregledane prijave SPOT-a imale značajke sindroma kroničnog umora (SKU). Stoga je PRAC zaključio da su rezultati velike objavljene studije koji nisu pokazali povezanost između cjepiva protiv HPV-a i SKU-a relevantni za trenutni pregled.

Nakon što je razmotrio sve dostupne podatke, Odbor je zaključio da dokazi ne idu u prilog uzročnoj povezanosti između cjepiva protiv HPV-a i KRBS-a i/ili SPOT-a. PRAC je potvrdio da omjer koristi i

rizika cjepiva protiv HPV-a (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 i Silgard) ostaje povoljan te preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje cjepiva na tržište.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP suglasan je s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CHMP je istaknuo preporuke koje je PRAC dao nositeljima odobrenja u pogledu budućeg nadzora. Složio se da je važno primjenjivati strategije opsežnog pretraživanja kako bi se utvrdili mogući slučajevi KRBS-a i SPOT-a te provoditi stalnu usporedbu stopa prijavljivanja s dostupnim informacijama o poznatoj epidemiologiji KRBS-a i SPOT-a. U tom je smislu CHMP napomenuo da se tim usporedbama treba uzeti u obzir vjerojatno rastuća svijest o tim sindromima kako bi se zajamčilo ispravno tumačenje novih podataka.

Opći zaključak

CHMP smatra da omjer koristi i rizika cjepiva protiv HPV-a (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 i Silgard) ostaje povoljan i preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje cjepiva u promet.