

Priedas

Mokslinēs išvados

Mokslinės išvados

Vakcinos nuo žmogaus papilomos viruso (ŽPV) įregistruotos Europos Sąjungoje nuo 2006 m. pagal gimdos kaklelio vėžio ir įvairių kitų ŽPV infekcijos sukeltų vėžinių susirgimų prevencijos indikaciją. Vykdamas įprastinę pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas priežiūrą, iškilio klausimų dėl galimos šių vakcinų vartojimo sąsajos su, visų pirma, dviem sindromais – kompleksiniu regioniniu skausmo sindromu (KRSS) ir posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromu (POTS). Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) praeityje ne kartą atliko peržiūrą dėl šių sindromų.

Todėl 2015 m. liepos 9 d. Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl farmakologinio budrumo duomenų ir paprašė Europos vaistų agentūros (EMA) įvertinti šiuos nerimą keliančius klausimus.

PRAC paprašė, kad rinkodaros leidimo turėtojai pateiktų klinikinių tyrimų metų surinktus duomenis ir atliktas analizės, susijusias su KRSS ir POTS, taip pat įregistravus vakcinas surinktus saugumo duomenis, ir atsižvelgė į literatūros apžvalgą, duomenis iš *EudraVigilance* duomenų bazės, ataskaitas, kurias pateikė valstybės narės, įskaitant Daniją, bei informaciją iš Japonijos ir visuomenės savanoriškai pateiktą informaciją. Dėl konsultacijos buvo kreiptasi į Vakcinų mokslinių konsultacijų grupę (SAG); prie šios grupės prisijungė dar keli Europos ekspertai, kurių specializacija yra šie sindromai, taip pat neurologijos, kardiologijos ir farmakoepidemiologijos sričių ekspertai.

KRSS

KRSS apibūdinamas kaip nuolatinis paprastai vieną galūnę apimantis skausmas, kuris yra neproporcingas jį sukėlusiam reiškiniui ir kuris gali būti susijęs su disautonomijos požymiais ir simptomais. Paprastai KRSS pasireiškia po traumos epizodo, kai lūžta riešas arba atliekama operacija dėl riešo kanalo sindromo, arba po galūnės imobilizavimo. KRSS simptomų pradžią sunku nustatyti, nes sindromas dažniausiai diagnozuojamas tik tuomet, kai po simptomus sukėlusios traumos jau turėtų būti išgyta, ir dažniausiai atpažįstamas tik kažkada vėliau tarp tų pacientų, kuriems skausmas toliau nepraeina. Iš turimų įverčių matyti, kad per metus bendrojoje populiacijoje maždaug 150 10–19 metų mergaičių ir jaunų moterų iš milijono gali išsivystyti KRSS.

Į klinikinių tyrimų duomenų peržiūrą buvo įtraukta iš viso 60 594 tiriamosios, kurios buvo paskiepytos Gardasil/Silgard ir Gardasil 9, ir 42 047 tiriamosios, kurios buvo paskiepytos Cervarix. Cervarix ir palyginamojo preparato kohortose KRSS atvejų nenustatyta. KRSS atvejų skaičius Gardasil/Silgard ir Gardasil 9 klinikiniuose tyrimuose buvo mažesnis nei vienas per 10 000 asmenų metų ir šis atvejų skaičius buvo panašus Gardasil/Silgard ir Gardasil 9 bei atitinkamose placebo kohortose.

Buvo atliktos nustatyto ir numatyto spontaninių pranešimų skaičiaus analizės, kurios apėmė labai įvairius gautų duomenų išsamumo scenarijus (kai pranešama apie 1–100 proc. atvejų) ir į kurias buvo įtraukti pranešimai, kurie ne visiškai atitiko diagnostinius šio sindromo kriterijus.

Apskritai, palyginus nustatytą ir numatytą spontaninių pranešimų skaičių, galima teigti, kad skiepijant vakcinomis nuo ŽPV, KRSS atvejų nepadaugėjo.

Be to, atlikus išsamią pranešimų apie KRSS peržiūrą, nuoseklios laiko nuo paskiepavimo iki simptomų pradžios ar klinikinių charakteristikų tendencijos nenustatyta.

Mokslinių konsultacijų grupė taip pat priėjo prie išvados, kad dauguma į peržiūrą įtrauktų pranešimų apie KRSS neatitiko nustatytų diagnostinių KRSS kriterijų.

Apskritai turimi duomenys nepatvirtina priežastinės vakcinų nuo ŽPV sąsajos su KRSS.

POTS

POTS yra seniai skirtingais pavadinimais žinomas ir vis dar mažai ištirtas sisteminis sindromas. Iš turimų įverčių matyti, kad per metus POTS gali išsivystyti bent 150 mergaičių ir jaunų moterų iš milijono. Paprastai atsistojus nuo POTS kenčiantiems pacientams daugiau kaip 10 minučių pasireiškia nuolatinė tachikardija, o širdies plakimo dažnis pakyla virš 120 tpm arba ≥ 30 tpm; vaikams ir paaugliams iki 19 metų širdies plakimo dažnis padidėja ≥ 40 tpm, be arterinės hipotenzijos. Diagnozuojant POTS negalima pasikliauti tik šiais kriterijais; pacientams pasireiškia įvairūs kiti, kitais atžvilgiais nespecifiniai simptomai (pvz., sinkopė, nuovargis, galvos skausmas, galvos sukimasis, diaforezė, tremoras, palpitacijos, fizinio krūvio netoleravimas, priešsinkopinė būklė stojantis).

Į klinikinių tyrimų duomenų peržiūrą buvo įtraukta iš viso 60 594 tiriamosios, kurios buvo paskiepytos Gardasil/Silgard ir Gardasil 9, ir 42 047 tiriamosios, kurios buvo paskiepytos Cervarix. Cervarix ir palyginamojo preparato kohortose POTS atvejų nenustatyta. POTS atvejų skaičius Gardasil/Silgard ir Gardasil 9 klinikiniuose tyrimuose buvo mažesnis nei vienas per 10 000 asmenų metų ir šis atvejų skaičius buvo panašus Gardasil/Silgard/Gardasil 9 bei atitinkamose placebo kohortose.

Apskritai, palyginus nustatytą ir numatytą spontaninių pranešimų skaičių, esant tokiems patiems scenarijams, kurie aprašyti pirmiau vertinant KRSS atvejus, galima teigti, kad skiepijant vakcinomis nuo ŽPV, POTS atvejų nepadaugėjo.

Be to, atlikus išsamią pranešimų peržiūrą, nuoseklos laiko nuo paskiepimo iki simptomų pradžios ar klinikinių charakteristikų tendencijos nenustatyta.

Didžiąją daugumą pranešimų apie POTS pateikė Danijoje veikiantis centras (*Brinth et al, 2015*)¹. Šis centras neseniai paskelbė daugiau informacijos apie šiuos pranešimus, kurie leidžia manyti, kad kai kurie iš šių žmonių tikriausiai sirgo lėtinio nuovargio sindromu (LNS). Tai atitinka mokslinių konsultacijų grupės išvadas, kad dauguma peržiūrėtų pranešimų apie POTS geriau atitinka LNS apibrėžtį arba bent kelis LNS požymius.

Donegano ir kolegų (2013)² atliktame tyrime, kuriame buvo taikomas to paties atvejo analize pagrįstas atvejų serijos tyrimo modelis (angl. *self-controlled case series design*) (taip išvengiant diferencinės paskiepymams ir neskiepymams pacientams pasireiškiančių simptomų diagnostikos problemos), buvo vertinamos LNS diagnozės, taip pat bendrosios praktikos gydytojų siuntimo dėl dar nediagnozuotų lėtinio nuovargio ir išsekimo simptomų atvejai bei fibromialgijos, povirusinio nuovargio sindromo ir neurastenijos diagnozės. Atlikus šį tyrimą, sąsajų tarp vakcinų nuo ŽPV ir tirtų sveikatos sutrikimų nenustatyta.

Apskritai turimi duomenys nepatvirtina priežastinio vakcinų nuo ŽPV ryšio su POTS.

PRAC išvados

Visame pasaulyje šiomis vakcinomis paskiepyta per 80 milijonų mergaičių ir moterų, o kai kuriuose Europos šalyse ja paskiepyta 90 proc. skiepyti rekomenduojamos amžiaus grupės mergaičių ir moterų. Manoma, kad šios vakcinų turėtų užkirsti kelią daugeliui gimdos kaklelio vėžio ir įvairių kitų ŽPV sukeltų vėžinių susirgimų ir ligų atvejų.

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Ortostatinis netoleravimas ir posturalinės tachikardijos sindromas kaip įtariami skiepimo nuo žmogaus papilomos viruso sukeltami nepageidaujami reiškiniai, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Divalentė vakcina nuo žmogaus papilomos viruso ir mergaitėms kylanti nuovargio sindromų rizika JK. Vaccine, 2013; 31(43): 4961-7

KRSS ir POTS simptomai gali iš dalies sutapti su kitų ligų simptomais, dėl to šiuos sindromus gali būti sunku diagnozuoti tiek bendrojoje populiacijoje, tiek tarp paskiepytų žmonių. Vis dėlto turimi įverčiai leidžia manyti, kad per metus bendrojoje populiacijoje KRSS gali išsivystyti maždaug 150 10–19 metų mergaičių ir jaunų moterų iš milijono, o POTS – bent 150 mergaičių ir jaunų moterų iš milijono. Atlikus peržiūrą, nustatyta, kad bendri šių sindromų atvejų skaičiai tarp paskiepytų mergaičių nesiskiria nuo šiose amžiaus grupėse numatytų rodiklių, net ir atsižvelgus į tai, kad galbūt pranešama ne apie visus tokių sutrikimų atvejus. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kai kurie šių sindromų simptomai gali iš dalies sutapti su lėtinio nuovargio sindromo (LNS, dar vadinamo mialginiu encefalomyelito arba ME, požymiais). Remiantis didelio publikuoto tyrimo² rezultatais, sąsajos tarp vakcinų nuo ŽPV ir LNS nenustatyta. Kadangi daugelyje šios peržiūros metu vertintų pranešimų nurodyti simptomai atitinka tam tikrus LNS požymius, o kai kuriems pacientams buvo diagnozuotas ir POTS, ir LNS, laikytasi nuomonės, kad šie rezultatai yra aktualūs atliekamam vertinimui.

Atsižvelgdamas į visą turimą informaciją, PRAC priėjo prie išvados, kad šie duomenys nepatvirtina prielaidos, jog vakcinų nuo ŽPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) sukelia KRSS ar POTS. Vakcinų nuo ŽPV nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką.

Šių vakcinų saugumą reikia toliau atidžiai stebėti. Šiuo tikslu reikia toliau stebėti pranešimus apie KRSS ar POTS siekiant nustatyti susijusias kliniškes charakteristikas, kad būtų galima atpažinti galimus POTS ir KRSS atvejus, taikant plačios apimties paieškos strategines priemones, kurios apimtų išsamius duomenis apie gydymo rezultatus, bei palyginti pranešimų skaičius su turima informacija apie žinomą POTS ir KRSS epidemiologiją.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vakcinų nuo ŽPV;
- PRAC apsvaustė visus pateiktus duomenis, susijusius su galima skiepavimo nuo ŽPV sąsaja su kompleksinio regioninio skausmo sindromo (KRSS) ir posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromo (POTS) atvejais, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus atsakymus, publikuotus mokslinius straipsnius, duomenis iš *EudraVigilance* duomenų bazės ir Vakcinų mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdžio rezultatus, taip pat valstybių narių pateiktus duomenis ir visuomenės pateiktą informaciją;
- PRAC atsižvelgė į tai, kad KRSS ir POTS pasireiškia bendroje neskiepytų žmonių populiacijoje ir buvo aprašyta medicininėje literatūroje iki atsirandant vakcinoms nuo ŽPV;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad atliekant nustatytų ir numatytų atvejų analizes, buvo atsižvelgta į labai įvairius gautų duomenų išsamumo scenarijus ir buvo įvertinti pranešimai, kurie ne visiškai atitiko sindromų diagnostinius kriterijus. Apskritai šiose analizėse KRSS ir POTS atvejų skaičiai tarp paskiepytų mergaičių atitiko numatytus rodiklius šiose amžiaus grupėse;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad daugelyje peržiūrėtų pranešimų apie POTS nurodyti požymiai buvo tokie patys, kaip lėtinio nuovargio sindromo (LNS). Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad didelio publikuoto tyrimo, kurio metu nepavyko įrodyti vakcinų nuo ŽPV sąsajos su LNS, rezultatai yra aktualūs šiai peržiūrai.

Apsvarstęs visą turimą informaciją, komitetas priėjo prie išvados, kad šie duomenys nepatvirtina priežastinės skiepavimo nuo ŽPV sąsajos su KRSS ir (arba) POTS. PRAC patvirtino, kad vakcinų nuo ŽPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ir Silgard) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, ir rekomenduoja palikti galioti jų rinkodaros leidimus.

CHMP nuomonė

Persvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendroms PRAC išvadoms ir priežastims, kuriomis pagrįsta rekomendacija.

CHMP atkreipė rinkodaros leidimo turėtojų dėmesį į PRAC rekomendacijas dėl vakcinų saugumo stebėjimo ateityje. Sutarta, jog svarbu, kad siekiant nustatyti galimus KRSS ir POTS atvejus, būtų taikomos plačios apimties paieškos strateginės priemonės, ir pranešimų apie KRSS ir POTS skaičiai būtų nuolat lyginami su turima informacija apie žinomą KRSS ir POTS epidemiologiją. Šiuo klausimu CHMP pastebėjo, jog atliekant šiuos palyginimus, siekiant tinkamai įvertinti gaunamus duomenis, reikėtų atsižvelgti į, tikėtina, didėjantį informuotumą apie šiuos sindromus.

Bendra išvada

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad vakcinų nuo ŽPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ir Silgard) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, todėl rekomenduoja palikti galioti jų rinkodaros leidimus.