

Priloga

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Cepiva proti humanemu papilomavirusu (HPV) so v Evropski uniji od leta 2006 odobrena za preprečevanje raka materničnega vratu in drugih vrst raka, ki jih povzroča okužba s HPV. Redno spremljanje poročil o domnevnih neželenih učinkih je sprožilo vprašanja o možni povezavi med uporabo cepiv in zlasti dvema sindromoma, znanima kot kompleksni regionalni bolečinski sindrom (CRPS) in sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Odbor PRAC je ta dva sindroma obravnaval že pri predhodnih pregledih.

Zato je 9. julija 2015 Evropska komisija na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in zahtevala od agencije EMA, da oceni omenjene pomisleke.

Odbor PRAC je od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili zahteval podatke in analize o sindromih CRPS in POTS iz kliničnih preskušanj in podatke o varnosti iz obdobja trženja ter je upošteval pregled literature, podatke iz sistema Eudravigilance, poročila, ki so jih predložile države članice, vključno z Dansko, ter informacije z Japonske in podatke, ki jih je prostovoljno posredovala javnost. Pridobili so nasvet znanstvene svetovalne skupine (SAG) o cepivih. Izkušnje te skupine so dopolnili z izkušnjami drugih evropskih strokovnjakov za ta sindroma ter strokovnjakov za nevrologijo, kardiologijo in farmakoepidemiologijo.

CRPS

Sindrom CRPS je opredeljen kot stalna bolečina, nesorazmerna z dogodkom, ki jo je izzval, in je lahko povezan z znaki in simptomi okvare avtonomnega živčevja ter je običajno omejen na eno okončino. Sindrom CRPS praviloma sledi epizodi travme, vključno z zlomom zapestja ali s kirurškim posegom pri sindromu karpalnega kanala, ali imobilizaciji okončine. Pojav simptomov sindroma CRPS je težko opredeliti, saj se sindrom po navadi diagnosticira šele tedaj, ko bi morale po začetni travmi priti do okrevanja, in se običajno prepozna šele pozneje pri tistih, ki še vedno trpijo zaradi stalne bolečine. Razpoložljive ocene kažejo, da se sindrom CRPS v splošnem prebivalstvu na leto pojavi pri približno 150 deklicah in mladih ženskah, starih od 10 do 19 let, na milijon.

Pri pregledu podatkov iz kliničnih preskušanj je bilo vključenih 60 594 preiskovank, cepljenih s cepivom Gardasil/Silgard in Gardasil 9, ter 42 047 preiskovank, cepljenih s cepivom Cervarix. V kohorti, cepljeni s cepivom Cervarix, in primerjalni kohorti ni bilo nobenega primera. Pojavnost sindroma CRPS v kliničnih preskušanjih s cepivom Gardasil/Silgard in Gardasil 9 je bila manj kot en primer na 10 000 oseb-let, pojavnost med kohortami, cepljenimi s cepivom Gardasil/Silgard, Gardasil 9 in ustreznim placebom, pa je bila primerljiva.

Opravili so analize dejanskega števila spontanih poročil v primerjavi s pričakovanim številom in pri tem zajeli širši spekter scenarijev pomanjkljivega poročanja (v razponu med 1- in 100-odstotnim poročanjem) ter vključili poročila, ki niso popolnoma ustrezala diagnostičnim kriterijem za sindrom.

Na splošno primerjave med dejanskim in pričakovanim številom spontanih poročil ne kažejo na povečano pojavnost sindroma CRPS v povezavi s cepivi proti virusu HPV.

Poleg tega podroben pregled poročil o sindromu CRPS ni pokazal skladnega vzorca glede časa do pojava (ang. TTO) po cepljenju ali glede kliničnih značilnosti.

Skupina SAG je zaključila tudi, da večina pregledanih poročil o sindromu CRPS ni izpolnjevala uveljavljenih diagnostičnih kriterijev za sindrom CRPS.

Na sploh razpoložljivi podatki ne kažejo na vzročno povezavo med cepivi proti virusu HPV in sindromom CRPS.

POTS

Sindrom POTS je sistemski sindrom, ki je pod različnimi imeni znan že dolgo časa in je še vedno slabo razumljen. Razpoložljive ocene kažejo, da se sindrom POTS na leto lahko pojavi pri vsaj 150 deklicah in mladih ženskah na milijon. Pri bolnikih s sindromom POTS se praviloma pojavita trajna tahikardija, ki traja več kot 10 minut po vstajanju, in povečanje srčnega utripa na več kot 120/min ali za ≥ 30 /min ter pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 19 let, za ≥ 40 /min, brez arterijske hipotenzije. Pri diagnostiki sindroma POTS se ni mogoče zanašati le na te kriterije. Drugi simptomi (npr. sinkopa, utrujenost, glavoboli, vrtoglavica, diaforeza, tremor, palpitacije, zmanjšana telesna zmogljivost, delna sinkopa ob vstajanju) se med bolniki razlikujejo in so nespecifični.

Pri pregledu podatkov iz kliničnih preskušanj je bilo vključenih 60 594 preiskovank, cepljenih s cepivom Gardasil/Silgard in Gardasil 9, ter 42 047 preiskovank, cepljenih s cepivom Cervarix. V kohorti, cepljeni s cepivom Cervarix, in primerjalni kohorti ni bilo nobenega primera. Pojavnost sindroma POTS v kliničnih preskušanjih s cepivom Gardasil/Silgard in Gardasil 9 je bila manj kot en primer na 10 000 oseb-let, pojavnost med kohortami, cepljenimi s cepivom Gardasil/Silgard, Gardasil 9 in ustreznim placebom, pa je bila primerljiva.

Na splošno primerjave med dejanskim in pričakovanim številom spontanih poročil, z enakimi scenariji, kot so opisani zgoraj za sindrom CRPS, ne kažejo na povečano pojavnost sindroma POTS v povezavi s cepivi proti virusu HPV.

Poleg tega podroben pregled poročil ni pokazal skladnega vzorca glede časa do pojava (ang. TTO) po cepljenju ali glede kliničnih značilnosti.

Velika večina poročil o sindromu POTS izhaja iz centra na Danskem (Brinth idr., 2015)¹. Iz tega centra so nedavno objavili več informacij o teh poročilih, ki kažejo, da imajo nekatere osebe verjetno sindrom kronične utrujenosti (ang. CFS). To je v skladu z zaključki znanstvene svetovalne skupine, po katerih večina pregledanih poročil o sindromu POTS bolj ustreza opredelitvi sindroma CFS oziroma vsaj vključuje nekatere značilnosti sindroma CFS.

V študiji, ki je je opravil Donegan s sodelavci (2013)², v kateri je uporabil zasnovo s samonadzorovano serijo primerov (in se tako izognil vprašanju diferencialne diagnostične prakse pri cepljenih in necepljenih), so ocenjevali diagnoze sindroma CFS in napotitve osebnih zdravnikov zaradi še nediagnosticiranih simptomov kronične utrujenosti in izčrpanosti ter diagnoz fibromialgije, postvirusnega sindroma in nevrastenije. V študiji niso našli povezave med cepivom proti virusu HPV in preučevanimi bolezenskimi stanji.

Na sploh razpoložljivi podatki ne kažejo na vzročno povezavo med cepivi proti virusu HPV in sindromom POTS.

Zaključki odbora PRAC

Do zdaj je bilo s temi cepivi cepljenih več kot 80 milijonov deklic in žensk po vsem svetu. V nekaterih evropskih državah je bilo cepljenih 90 % posameznikov v starostni skupini, za katero se cepljenje

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus (Ortostatska intoleranca in sindrom posturalne tahikardije kot domnevni neželeni učinek cepljenja proti humanemu papilomavirusu). *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 cepivo proti humanemu papilomavirusu in tveganje za sindrome utrujenosti pri deklicah v Združenem kraljestvu). *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

priporoča. Pričakuje se, da se z uporabo teh cepiv preprečijo številni primeri raka materničnega vratu in drugih vrst raka ter bolezni, ki jih povzroča virus HPV.

Simptomi sindromov CRPS in POTS se lahko prekrivajo z drugimi bolezenskimi stanji, zato je diagnostika tako med splošnim prebivalstvom kot tudi pri cepljenih posameznikah težavna. Vendar pa razpoložljive ocene kažejo, da se sindrom CRPS v splošnem prebivalstvu na leto pojavi pri približno 150 deklicah in mladih ženskah, starih od 10 do 19 let, na milijon, sindrom POTS pa se na leto pojavi pri vsaj 150 deklicah in mladih ženskah na milijon. S pregledom niso dokazali, da se pojavnost sindromov pri cepljenih deklicah razlikuje od pričakovane pojavnosti v tej starostni skupini, tudi z upoštevanjem morebitnega pomanjkljivega poročanja. Odpor PRAC je poudaril, da se nekateri simptomi teh sindromov lahko prekrivajo s sindromom kronične utrujenosti (CFS, znanim tudi kot mialgični encefalomyelitis oziroma ME). Rezultati velike objavljene študije² niso pokazali povezave med cepivom proti virusu HPV in sindromom CFS. Ker številna poročila, zajeta v pregledu, vključujejo značilnosti sindroma CFS, nekateri bolniki pa imajo diagnozo sindromov POTS in CFS, so bili ti rezultati pomembni za trenutno ocenjevanje.

Z upoštevanjem vseh razpoložljivih informacij je odbor PRAC zaključil, da ni dokazov, da cepiva proti virusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) povzročajo sindrom CRPS ali POTS. Koristi cepiv proti virusu HPV so še vedno večje od tveganj.

Varnost teh zdravil je treba še naprej skrbno spremljati. To spremljanje mora vključevati nadaljnje spremljanje poročil o sindromih CRPS in POTS za določanje pomembnih kliničnih značilnosti, ugotavljanje morebitnih primerov sindromov POTS in CRPS na podlagi strategij razširjenega iskanja, vključno s podatki o izidu, in za primerjavo pogostnosti navedb z razpoložljivimi informacijami o znani epidemiologiji sindromov POTS in CRPS.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je upošteval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 o cepivih proti virusu HPV;
- odbor PRAC je preučil vse predložene podatke, ki se nanašajo na morebitno povezavo med cepljenjem proti virusu HPV ter pojavom kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (CRPS) in sindroma posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Podatki so vključevali tudi odgovore imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, objavljeno literaturo, podatke iz sistema Eudragilance in zaključke znanstvene svetovne skupine (SAG) o cepivih ter podatke, ki so jih predložile države članice, in informacije, ki jih je posredovala javnost;
- odbor PRAC se je seznanil z dejstvom, da se sindroma CRPS in POTS pojavljata tudi v splošnem, necepljenem prebivalstvu in da sta bila opisana v medicinski literaturi že pred uvedbo cepiv proti virusu HPV;
- odbor PRAC je presodil, da so analize primerjave med dejansko in pričakovano pojavnostjo upoštevale širok spekter scenarijev glede pomanjkljivega poročanja in da so vključevale poročila, ki niso v celoti izpolnjevala diagnostičnih kriterijev za sindroma. Skupno je bila pojavnost sindromov v teh analizah pri cepljenih deklicah skladna s pričakovano pojavnostjo v tej starostni skupini;
- odbor PRAC je tudi ugotovil, da so imela številna pregledana poročila o sindromu POTS skupne značilnosti s sindromom kronične utrujenosti (CFS). Odbor PRAC je zato presodil, da so rezultati velike objavljene študije, ki ni pokazala povezave med cepivom proti virusu HPV in sindromom CFS, pomembni za trenutni pregled.

Potem ko je odbor pregledal vse razpoložljive informacije, je zaključil, da ni dokazov v podporo vzročne povezave med cepivom proti virusu HPV in sindromom CRPS oziroma POTS. Odbor PRAC je potrdil, da razmerje med tveganji in koristmi cepiv proti virusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 in Silgard) ostaja ugodno, in priporoča ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Odbor CHMP se je seznanil s priporočili odbora PRAC imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom v zvezi z nadaljnjim spremljanjem. Dogovorjeno je bilo, da sta uporaba razširjenih iskalnih strategij za prepoznavanje morebitnih primerov sindromov CRPS in POTS ter stalno primerjanje pogostnosti navedb z razpoložljivimi informacijami o znani epidemiologiji sindromov CRPS in POTS pomembni. V zvezi s tem je odbor CHMP pripomnil, da bo treba pri teh primerjavah upoštevati verjetno naraščajočo prepoznavnost teh sindromov, s čimer se zagotovi ustrezna interpretacija dobljenih podatkov.

Splošni zaključek

Odbor PRAC je posledično presodil, da razmerje med tveganji in koristmi cepiv proti virusu HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 in Silgard) ostaja ugodno, in zato priporoča ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom.