

## **Приложение**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Ваксините срещу човешкия папилома вирус (HPV) са разрешени за употреба в Европейския съюз от 2006 г. за профилактика на цервикален и различни други видове рак, причинени от инфекция с HPV. Рутинното наблюдение на съобщения за подозирани нежелани реакции повдига въпроси за възможната връзка между употребата на ваксините и два конкретни синдрома, които са познати като комплексен регионален болков синдром (CRPS) и синдром на постуралната ортостатична тахикардия (POTS). Тези синдроми са предмет на предходно многократно разглеждане от PRAC.

По тази причина на 9 юли 2015 г. Европейската комисия започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, произтичаща от данните за лекарствената безопасност, и поиска от ЕМА да оцени тези опасения.

PRAC поиска от ПРУ данни и анализи по отношение на CRPS и POTS от клинични изпитвания и данни за лекарствена безопасност след пускането на пазара и взе предвид прегледа на литературата, данните от Eudravigilance, съобщенията, подадени от държавите членки, включително Дания, както и информация от Япония и информация, подадена доброволно от обществеността. Беше поискан съвет от научната консултативна група (SAG) по ваксините; експертният опит на групата беше обогатен с допълнителни европейски експерти по тези синдроми и по неврология, кардиология и фармакоепидемиология.

### CRPS

CRPS се определя като продължителна болка, която не е пропорционална на провокиращото събитие и може да е свързана с признаци и симптоми на дисавтономия и обикновено е ограничена само в единия крайник. CRPS обичайно следва епизод на травма, включително фрактура на китката или операция за синдром на карпалния канал или имобилизация на крайника. Определянето на началото на симптомите на CRPS е трудно, тъй като синдромът обикновено се диагностицира от момента, в който трябва да настъпи възстановяване от първоначалната травма и обикновено се разпознава само известно време по-късно сред пациентите с продължаваща болка след това. Наличните оценки предполагат, че всяка година в общата популация около 150 момичета и млади жени на милион на възраст от 10 до 19 години могат да развият CRPS.

При прегледа на клинично изпитване общо 60 594 пациенти са включени на Gardasil/Silgard и Gardasil 9, а 42 047 пациенти - на Cervarix. Не са наблюдавани случаи в кохортите на Cervarix и на лекарствените продукти, използвани за сравнение. Заболеваемостта от CRPS в клиничните изпитвания с Gardasil/Silgard и Gardasil 9 е по-малко от 1 случай на 10 000 човеко-години и е сравнима при Gardasil/Silgard и Gardasil 9 и съответните плацебо кохорти.

Проведени са анализи на наблюдавания срещу очакван брой спонтанни съобщения, които покриват широк спектър сценарии по отношение на недостатъчното съобщаване (от 1 - 100 % съобщаване) и включително съобщения, които не отговарят напълно на диагностичните критерии за синдрома.

Като цяло сравненията на наблюдавания срещу очаквания брой спонтанни съобщения не предполага увеличена честота на CRPS във връзка с ваксините срещу HPV.

Освен това, подробният преглед на съобщенията за CRPS не показва възпроизводим модел по отношение на времето до настъпване (ВДН) след ваксиниране или на клиничните характеристики.

SAG също заключи, че повечето от съобщенията за CRPS, които са предмет на преразглеждане, не изглежда да отговарят на установените диагностични критерии за CRPS.

Като цяло, наличните данни не предоставят подкрепа за съществуването на причинно-следствена връзка между ваксините срещу HPV и CRPS.

#### POTS

POTS е системен синдром, който е известен от дълго време под различни имена и все още е слабо изучен. Наличните оценки предполагат, че всяка година най-малко 150 момичета и млади жени на милион могат да развият POTS. Пациентите с POTS обикновено показват персистираща тахикардия за повече от 10 минути след ставане, както и повишение на сърдечната честота до над 120 bpm или  $\geq 30$  bpm, а при деца и младежи под 19 годишна възраст  $\geq 40$  bpm, без артериална хипертония. Диагностицирането на POTS не може да се основава само на тези критерии; сред пациентите варират други симптоми (напр. синкоп, умора, главоболие, световъртеж, диафореза, тремор, сърцебиене, проява на непоносимост, състояние близко до синкоп при стоене в изправено положение) и са иначе неспецифични.

При прегледа на клинично изпитване общо 60 594 пациенти са включени на Gardasil/Silgard и Gardasil 9, а 42 047 пациенти - на Cervarix. Не са наблюдавани случаи в кохортите на Cervarix и на лекарствените продукти, използвани за сравнение. Честотата на POTS в клиничните изпитвания с Gardasil/Silgard и Gardasil 9 е по-малко от 1 случай на 10 000 човеко-години и е сравнима при кохортите на Gardasil/Silgard/Gardasil 9 и на съответните плацебо.

Като цяло сравненията на наблюдавания срещу очаквания брой спонтанни съобщения, със същите сценарии като тези, описани по-горе за CRPS, не предполагат увеличена честота на POTS по отношение на ваксините срещу HPV.

Освен това, подробният преглед на съобщенията не показва възпроизводим модел по отношение на времето до настъпване (ВДН) след ваксиниране или на клиничните характеристики.

По-голямата част от съобщенията за POTS идват от център в Дания (Brinth и съавт., 2015 г.)<sup>1</sup>. Центърът наскоро е публикувал повече информация за тези съобщения, която предполага, че някои от тези индивиди е по-вероятно да са имали синдром на хроничната умора (CFS). Това е в съответствие със заключенията на научната консултативна група, че повечето от прегледаните съобщения за POTS биха могли по-добре да отговарят на определението за CFS или поне да включват някои черти на CFS.

Проучване на Donegan и колектив (2013 г.)<sup>2</sup>, използващо дизайн със самостоятелно контролирана серия случай (и по този начин избягващо проблема за практиката на диференциалната диагноза при ваксинирани и неваксинирани), оценява диагностицирането на CFS, както и сезиранията от общопрактикуващи лекари, за все още недиагностицирани симптоми на хроничната умора и изтощение, както и диагнози за фибромиалгия след вирусен синдром и неврастения. Проучването не откри връзка между ваксината срещу HPV и някое от изучаваните състояния.

Като цяло наличните данни не предоставят подкрепа за съществуването на причинно-следствена връзка между ваксините срещу HPV и POTS.

---

<sup>1</sup> Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. *Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus* (Синдром на ортостатична непоносимост и постурална тахикардия, като предполагаеми нежелани реакции спрямо ваксинация срещу човешки папилома вирус); *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

<sup>2</sup> 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* (Бивалентна човешка папиломавирус ваксина и риска от синдроми на умората при момичета в Обединеното кралство). *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7.

## Заклучения на PRAC

Към настоящия момент повече от 80 милиона момичета и жени по света са получили тези ваксини, а в някои европейски страни те са прилагани на до 90 % от възрастовата група, препоръчана за ваксиниране. Очаква се приложението на тези ваксини да предотврати много случай на рак на шийката на матката и различни други видове рак и състояния, причинени от HPV.

Симптомите на CRPS и POTS могат да се припокриват с тези на други заболявания, което затруднява диагностицирането им както при общата популация, така и при ваксинираните индивиди. Наличните оценки обаче предполагат, че в общата популация всяка година около 150 момичета и млади жени на милион, на възраст от 10 до 19 години, могат да развият CRPS и поне 150 момичета и млади жени на милион всяка година могат да развият POTS. Прегледът не открива доказателства, че общите честоти на тези синдроми при ваксинираните момичета са по-различни от очакваните в тези възрастови групи, дори като се вземе предвид възможното недостатъчно съобщаване. PRAC отбелязва, че някои от симптомите на тези синдроми могат да се припокриват със синдрома на хроничната умора (CFS, познат също като миалгичен енцефаломиелит или ME). Резултатите от голямо, публикувано проучване<sup>2</sup> не показват връзка между ваксината срещу HPV и CFS. Тъй като много от съобщенията, разгледани при прегледа, имат черти на CFS и някои от пациентите са диагностицирани едновременно с POTS и CFS, тези резултати се считат за важни за настоящата оценка.

Като взе предвид цялата налична информация, PRAC заключи, че доказателствата не подкрепят факта, че ваксините срещу HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) предизвикват CRPS или POTS. Ползите от ваксините срещу HPV продължават да превишават рисковете от приложението им.

Внимателното наблюдение на безопасността на тези ваксини трябва да продължи. Това следва да включва проследяване на съобщенията за CRPS или POTS, за определяне на съответните клинични характеристики, за да се разпознаят възможните случай на POTS и CRPS на базата на стратегии за широко търсене, включително данни за изхода и да се сравнят процентите на съобщаване срещу наличната информация за признатата епидемиология на POTS и CRPS.

## Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разгледа процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за ваксините срещу HPV.
- PRAC разгледа всички подадени данни по отношение на възможна връзка между ваксинацията срещу HPV и появата на комплексен регионален болков синдром (CRPS) и синдром на постуралната ортостатична тахикардия (POTS). Това включва отговорите, подадени от притежателите на разрешението за употреба, публикуваната литература, данните от системата Eudravigilance и резултата на научната консултативна група (SAG) за ваксините, както и данни, подадени от държавите членки, и информация, подадена от обществеността.
- PRAC отбеляза факта, че CRPS и POTS настъпват в общата неваксинирана популация и са описани в медицинската литература преди въвеждането на ваксините срещу HPV.
- PRAC счита, че наблюдаваните спрямо очакваните анализи вземат предвид широк спектър от сценарии по отношение на недостатъчното съобщаване и включват съобщения, които не отговарят напълно на диагностичните критерии за синдромите. Като цяло при

анализите честотите на тези синдроми при ваксинирани момичета са съвместими с очакваните при тези възрастови групи.

- PRAC отбеляза също, че много от прегледаните съобщения за POTS имат черти, които са общи и за синдрома на хронична умора (CFS). Поради това PRAC счита, че резултатите от голямо публикувано проучване, които не демонстрират връзка между ваксината срещу HPV и CFS, са от значение за настоящото преразглеждане.

След като разгледа цялата налична информация, Комитетът заключи, че доказателствата не подкрепят наличието на причинно-следствена връзка между ваксинацията срещу HPV и CRPS и/или POTS. PRAC потвърждава, че съотношението полза/риск за ваксините срещу HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 и Silgard) остава положително, и препоръчва поддържане на разрешенията за употреба.

### **Становище на СМНР**

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

СМНР отбеляза направените от PRAC препоръки към ПРУ по отношение на бъдещо наблюдение. Достигнато е съгласие, че е важно да се включат широкообхватни стратегии за търсене, за да се определят възможните случаи на CRPS и POTS и текущото сравнение на честотите на съобщаване спрямо наличната информация за признатата епидемиология на CRPS и POTS. В това отношение СМНР коментира, че тези сравнения трябва да вземат предвид вероятно повишаващото се ниво на осведоменост относно тези синдроми, за да се осигури правилна интерпретация на появяващите се данни.

### **Общо заключение**

В резултат на това СМНР счита, че съотношението полза/риск за ваксините срещу HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 и Silgard) остава положително, и поради това препоръчва поддържане на разрешенията за употреба.