

## **Aneks**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. Human papillomavirus, HPV) są zarejestrowane w Unii Europejskiej od 2006 r. w zapobieganiu rakowi szyjki macicy i różnym innym nowotworom złośliwym rozwijającym się w wyniku zakażenia wirusem HPV. W wyniku rutynowej obserwacji zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych pojawiły się wątpliwości dotyczące potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem tych szczepionek a występowaniem w szczególności dwóch zespołów, tak zwanego zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego (ang. complex regional pain syndrome, CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (ang. postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS). Zespoły te były przedmiotem wcześniejszych kilkakrotnych ocen dokonywanych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Dlatego dnia 9 lipca 2015 r. Komisja Europejska zainicjowała procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do EMA o dokonanie oceny tych zastrzeżeń.

PRAC zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedstawienie danych i analiz dotyczących zespołów CRPS i POTS z badań klinicznych i danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz dokonał przeglądu piśmiennictwa, danych z bazy Eudravigilance, raportów składanych przez państwa członkowskie, w tym Danię, oraz danych z Japonii i danych zgłaszanych z własnej inicjatywy przez społeczeństwo. Zasięgnięto także opinii naukowej grupy doradczej na temat szczepionek. Ekspertyza przygotowana przez tę grupę została uzupełniona przez dodatkowe opinie ekspertów europejskich zajmujących się tymi zespołami oraz ekspertów w dziedzinie neurologii, kardiologii i farmakoepidemiologii.

### *CRPS*

Zespół CRPS definiuje się jako ciągły ból nieproporcjonalny do pobudzającego go zdarzenia, któremu mogą towarzyszyć podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia układu autonomicznego, zazwyczaj umiejscowiony w jednej kończynie. Zespół CRPS rozwija się zwykle po doświadczeniu traumatycznym, takim jak złamanie nadgarstka, operacja zespołu cieśni nadgarstka lub unieruchomienie kończyny. Początek objawów CRPS jest trudny do określenia, ponieważ zespół ten zazwyczaj zaczyna być diagnozowany dopiero w momencie, kiedy w normalnym przypadku powinno już nastąpić wyzdrowienie po inicjującym traumatycznym wydarzeniu i zazwyczaj rozpoznawany jest dopiero jakiś czas później u osób, u których ból nie ustępuje. Według dostępnych szacunków w ogólnej populacji zespół CRPS może wystąpić u około 150 dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 10 do 19 lat na milion rocznie.

W przeglądzie danych z badań klinicznych oceniono łącznie 60594 uczestniczki badań dotyczących szczepionek Gardasil/Silgard i Gardasil 9 oraz 42047 uczestniczek badań dotyczących szczepionki Cervarix. Nie wykryto zgłoszeń przypadków CRPS w populacji, w której podano szczepionkę Cervarix, i w grupach porównywanych. W badaniach klinicznych dotyczących szczepionek Gardasil/Silgard i Gardasil 9 częstość występowania zespołu CRPS wynosiła mniej niż 1 przypadek na 10 000 osobołat i była porównywalna w grupach, w których podano szczepionki Gardasil/Silgard i Gardasil 9, i w odpowiadających im grupach placebo.

Przeprowadzono analizy obserwowanej względem przewidywanej liczby zgłoszeń spontanicznych z uwzględnieniem wielu różnych scenariuszy niedostatecznego zgłaszania (od 1 do 100% zgłaszalności) oraz z włączeniem zgłoszeń niespełniających do końca kryteriów rozpoznawczych zespołu CRPS.

Ogólnie rzecz biorąc, porównanie obserwowanej względem przewidywanej liczby zgłoszeń spontanicznych nie wskazuje na zwiększenie występowania zespołu CRPS w związku z podaniem szczepionek przeciwko HPV.

Ponadto w szczegółowej ocenie zgłoszeń przypadków CRPS nie wykazano stałego wzorca w odniesieniu do czasu do pojawienia się zdarzenia (ang. time- to-onset, TTO) po zaszczepieniu ani w odniesieniu do cech klinicznych.

Naukowa grupa doradcza uznała również, że większość ocenianych zgłoszeń zespołu CRPS nie spełnia ustanowionych kryteriów rozpoznawczych tego zespołu.

Ogólnie rzecz biorąc, dostępne dane nie potwierdzają związku przyczynowego pomiędzy podaniem szczepionki przeciwko HPV a występowaniem zespołu CRPS.

#### *POTS*

POTS jest zespołem układowym, który jest znany od dawna pod różnymi nazwami, ale jak dotąd jest w niewielkim stopniu wyjaśniony. Według dostępnych szacunków sugeruje się, że zespół POTS może wystąpić u co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion rocznie. Pacjentki z zespołem POTS zazwyczaj mają tachykardię utrzymującą się przez ponad 10 minut po wstaniu oraz czynność serca przyspieszoną do ponad 120 uderzeń na minutę lub o co najmniej 30 uderzeń na minutę, a – w przypadku dzieci i nastolatków w wieku poniżej 19 lat – o co najmniej 40 uderzeń na minutę, bez spadku ciśnienia tętniczego. Rozpoznanie zespołu POTS nie może polegać wyłącznie na tych kryteriach. Inne objawy (takie jak omdlenia, zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy, potliwość, drżenie, kołatanie serca, nietolerancja wysiłku, stany przedomdleniowe po wstaniu) różnią się wśród pacjentek, a więc są niespecyficzne.

W przeglądzie danych z badań klinicznych oceniono łącznie 60594 uczestniczki badań dotyczących szczepionek Gardasil/Silgard i Gardasil 9 oraz 42047 uczestniczek badań dotyczących szczepionki Cervarix. Nie wykryto zgłoszeń przypadków POTS w populacji, w której podano szczepionkę Cervarix i grupach porównywanych. W badaniach klinicznych dotyczących szczepionek Gardasil/Silgard i Gardasil 9 częstość występowania zespołu POTS wynosiła poniżej 1 przypadku na 10 000 osobolat i była porównywalna w grupach, w których podano szczepionki Gardasil/Silgard/Gardasil 9, i w odpowiadających im grupach placebo.

Ogólnie rzecz biorąc, porównanie obserwowanej względem przewidywanej liczby zgłoszeń spontanicznych z przyjęciem takich samych scenariuszy jak opisane w przypadku zespołu CRPS nie wskazuje na zwiększone występowanie zespołu POTS w związku z podaniem szczepionek przeciwko HPV.

Ponadto w szczegółowej ocenie zgłoszeń nie wykazano stałego wzorca w odniesieniu do czasu do pojawienia się zdarzenia (ang. time- to-onset, TTO) po zaszczepieniu ani w odniesieniu do cech klinicznych.

Przeważająca większość zgłoszeń dotyczących zespołu POTS pochodziła z ośrodka w Danii (Brinth i wsp., 2015)<sup>1</sup>. Ośrodek ten opublikował niedawno więcej informacji na temat tych zgłoszeń, sugerujących, że u niektórych z tych pacjentek mógł prawdopodobnie występować zespół przewlekłego zmęczenia (ang. chronic fatigue syndrome, CFS). Jest to zgodne z wnioskami naukowej grupy doradczej wskazującymi, że większość z ocenianych zgłoszeń POTS może bardziej odpowiadać definicji zespołu CFS lub przynajmniej zawierać niektóre cechy tego zespołu.

---

<sup>1</sup> Brinth L. S., Pors K., Theibel A. C., Mehlsen J.: Nietolerancja ortostatyczna i zespół tachykardii posturalnej jako podejrzwane działania niepożądane szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

W badaniu przeprowadzonym przez Donegana i wsp. (2013)<sup>2</sup> z zastosowaniem metody oceny serii przypadków (ang. self-controlled case series) (co pozwoliło na wyeliminowanie kwestii dotyczących zróżnicowanych praktyk diagnostycznych u osób zaszczepionych i niezaszczepionych) oceniano przypadki rozpoznanego zespołu CFS oraz skierowania wystawione przez lekarzy ogólnych z powodu objawów przewlekłego zmęczenia i wyczerpania bez ustalenia rozpoznania oraz rozpoznanej fibromialgii, powirusowego zespołu zmęczenia i neurastenii. W badaniu nie wykryto związku pomiędzy podaniem szczepionki przeciwko HPV a żadnym z tych ocenianych stanów.

Ogólnie rzecz biorąc, dostępne dane nie potwierdzają związku przyczynowego pomiędzy podaniem szczepionki przeciwko HPV a występowaniem zespołu POTS.

#### *Wnioski PRAC*

Ponad 80 milionów dziewcząt i kobiet na świecie otrzymało już te szczepionki, a w niektórych krajach Europy zostały one podane 90% kobiet z grupy wiekowej, w której szczepienie jest zalecane. Przewiduje się, że dzięki stosowaniu tych szczepionek zapobiegnie się wielu przypadkom raka szyjki macicy i różnych innych nowotworów złośliwych i schorzeń wywoływanych przez HPV.

Objawy zespołów CRPS i POTS mogą być takie same jak innych stanów, co sprawia, że rozpoznanie ich jest trudne zarówno w ogólnej populacji, jak i w populacji osób zaszczepionych. Z dostępnych szacunków wynika jednak, że w ogólnej populacji zespół CRPS może wystąpić u około 150 dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 10 do 19 lat na milion rocznie, a zespół POTS może wystąpić u co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion rocznie. W przeglądzie nie wykryto danych wskazujących, że ogólne częstości występowania tych zespołów u zaszczepionych dziewcząt różniły się od przewidywanych częstości występowania w tych grupach wiekowych, nawet po uwzględnieniu ewentualnego zaniżenia liczby zgłoszeń. PRAC zwrócił uwagę, że niektóre objawy tych zespołów mogą pokrywać się z objawami zespołu przewlekłego zmęczenia (CFS, znanego także jako zapalenie mózgowo-rdzeniowe z mialgią lub ME). Wyniki opublikowanego szeroko zakrojonego badania<sup>2</sup> nie wskazują na powiązanie pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a występowaniem zespołu CFS. Ponieważ wiele zgłoszeń rozpatrywanych w przeglądzie miało cechy CFS, a u niektórych pacjentek rozpoznano zarówno zespół POTS, jak i CFS, uznano, że wyniki te są istotne dla aktualnie prowadzonej oceny.

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych PRAC uznał, że dane nie potwierdzają, że szczepionki przeciwko HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) wywołują zespoły CRPS lub POTS. Korzyści wynikające ze stosowania szczepionek przeciwko HPV nadal przewyższają ryzyko.

Należy kontynuować dokładne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania tych szczepionek. Powinno to obejmować obserwację zgłoszeń zespołów CRPS i POTS w celu określenia istotnych cech klinicznych tych zespołów, aby wykrywać ewentualne przypadki zespołów POTS i CRPS poprzez stosowanie rozszerzonych strategii wyszukiwania z włączeniem szczegółowych danych dotyczących ich dalszego przebiegu oraz porównywanie częstości zgłoszeń z dostępnymi danymi dotyczącymi epidemiologii zespołów POTS i CRPS.

---

<sup>2</sup> Donegan K., Beau-Lejdstrom R., King B., Seabroke S., Thomson A., Bryan P. Dwuwalentna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego a ryzyko wystąpienia zespołów zmęczenia u dziewcząt w Zjednoczonym Królestwie. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

## **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozpatrzył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczącą szczepionek przeciwko HPV;
- Komitet PRAC rozpatrzył wszystkie przedłożone dane pod względem potencjalnego związku pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a występowaniem zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS). Były to odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, opublikowane piśmiennictwo, dane z bazy Eudravigilance oraz opinia naukowej grupy doradczej ds. szczepionek, a także dane przedstawione przez państwa członkowskie i informacje zgłoszone przez społeczeństwo;
- PRAC zwrócił uwagę, że zespoły CRPS i POTS występują w ogólnej, niezaszczepionej populacji i opisywane były w piśmiennictwie medycznym jeszcze przed wprowadzeniem szczepionek przeciwko HPV;
- PRAC uznał, że w analizach obserwowanej względem przewidywanej liczby zgłoszeń uwzględniono wiele różnych scenariuszy niedostatecznego zgłaszania i ujęto zgłoszenia niespełniające do końca kryteriów rozpoznawczych ocenianych zespołów. Ogólnie rzecz biorąc, w tych analizach częstości występowania ocenianych zespołów u zaszczepionych dziewcząt były zgodne z przewidywanymi częstościami występowania tych zespołów w tych grupach wiekowych;
- PRAC zwrócił także uwagę, że wiele z ocenianych zgłoszeń dotyczących POTS miało cechy wspólne z zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS). Z tego powodu PRAC uznał, że wyniki opublikowanego szeroko zakrojonego badania wskazujące na brak związku pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a występowaniem zespołu CFS są istotne dla aktualnej oceny;

po rozpatrzeniu wszystkich dostępnych danych Komitet uznał, że nie potwierdzają one związku przyczynowego pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a występowaniem zespołów CRPS i/lub POTS. PRAC potwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka szczepionek przeciwko HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 i Silgard) pozostaje korzystny, i zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych szczepionek.

## **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

CHMP zwrócił uwagę na wydane zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych dotyczące dalszego monitorowania. Ustalono, że ważne jest zastosowanie rozszerzonych strategii wyszukiwania w celu wykrycia możliwych przypadków CRPS i POTS oraz ustawiczne porównywanie częstości zgłoszeń z aktualnymi danymi dotyczącymi epidemiologii zespołów CRPS i POTS. W odniesieniu do tego CHMP stwierdził, że podczas tych porównań należy uwzględnić prawdopodobny wzrost świadomości na temat występowania tych zespołów, aby zapewnić odpowiednią interpretację napływających danych.

## **Wnioski ogólne**

W związku z tym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka szczepionek przeciwko HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 i Silgard) pozostaje korzystny, i zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.