

Παράρτημα

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τα εμβόλια κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 2006, για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και διαφόρων άλλων τύπων καρκίνου λόγω λοίμωξης από τον HPV. Η τυπική παρακολούθηση των αναφορών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των εμβολίων και δύο συγκεκριμένων συνδρόμων τα οποία είναι γνωστά ως σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS) και σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS). Τα εν λόγω σύνδρομα έχουν υπάρξει, στο παρελθόν, αντικείμενο επανειλημμένης επανεξέτασης από την PRAC.

Ως εκ τούτου, στις 9 Ιουλίου 2015, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενεργοποίησε μια διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 που προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, και αιτήθηκε την αξιολόγηση των ανησυχιών αυτών από τον EMA.

Η PRAC ζήτησης από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας να προσκομίσουν δεδομένα και αναλύσεις σχετικά με τα σύνδρομα CRPS και POTS, από κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά δεδομένα ασφάλειας, και έλαβε υπόψη τη βιβλιογραφική επανεξέταση, τα δεδομένα του EudraVigilance, τις αναφορές που υποβλήθηκαν από κράτη μέλη, συμπεριλαμβανομένης της Δανίας, καθώς και πληροφορίες από την Ιαπωνία και πληροφορίες που υποβλήθηκαν εθελοντικά από το κοινό. Ζητήθηκε η συμβουλή της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) αναφορικά με τα εμβόλια· η εμπειρογνωμοσύνη της ομάδας αυτής συμπληρώθηκε από επιπλέον ευρωπαίους ειδικούς στα εν λόγω σύνδρομα και στη νευρολογία, την καρδιολογία και τη φαρμακοεπιδημιολογία.

CRPS

Το CRPS ορίζεται ως ένα συνεχές άλγος, δυσανάλογο προς το συμβάν που το υποκίνησε και ενδέχεται να σχετίζεται με σενδείξεις και συμπτώματα δυσαυτονομίας ενώ συνήθως περιορίζεται σε ένα μόνο άκρο. Το CRPS συνήθως έπεται επεισοδίου τραύματος, συμπεριλαμβανομένου του κατάγματος του καρπού ή χειρουργικής επέμβασης για το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα ή την ακινητοποίηση του άκρου. Η έναρξη των συμπτωμάτων του CRPS είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επειδή το σύνδρομο συνήθως διαγιγνώσκεται από το σημείο όπου θα έπρεπε να εμφανίζεται η φυσιολογική ανάρρωση από το αρχικό τραύμα και συνήθως αναγνωρίζεται μόνο μετά από κάποιο χρόνο στα άτομα με μετέπειτα συνεχές άλγος. Βάσει των διαθέσιμων εκτιμήσεων, στον γενικό πληθυσμό, περίπου 150 κορίτσια και νέες γυναίκες ηλικίας 10 έως 19 ετών ανά εκατομμύριο ενδέχεται να αναπτύξουν CRPS, ετησίως.

Στην επανεξέταση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 60.594 συμμετέχοντες για τα Gardasil/Silgard και το Gardasil 9 και 42.047 συμμετέχοντες για το Cervarix. Δεν ταυτοποιήθηκαν περιστατικά στις κοόρτες του Cervarix και του φαρμάκου σύγκρισης. Η συχνότητα εμφάνισης του CRPS στις κλινικές δοκιμές των Gardasil/Silgard και του Gardasil 9 ήταν μικρότερη από 1 περίπτωση ανά 10.000 ανθρωπόετη και συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών δοκιμών των Gardasil/Silgard, του Gardasil 9 και των αντίστοιχων κοορτών του εικονικού φαρμάκου.

Διεξήχθησαν αναλύσεις του παρατηρηθέντος έναντι του αναμενόμενου αριθμού αυθόρμητων αναφορών, οι οποίες κάλυπταν ένα μεγάλο εύρος σεναρίων σχετικά με την ελλιπή αναφορά (1–100% αναφορά) και περιελάμβαναν αναφορές που δεν πληρούσαν το σύνολο των διαγνωστικών κριτηρίων για το σύνδρομο.

Συνολικά, οι συγκρίσεις του παρατηρηθέντος έναντι του αναμενόμενου αριθμού αυθόρμητων αναφορών δεν υποδεικνύουν αυξημένη εμφάνιση του CRPS σε σχέση με τα εμβόλια κατά του HPV.

Επιπλέον, η λεπτομερής επανεξέταση των αναφορών CRPS δεν κατέδειξε ένα σταθερό πρότυπο σχετικά με τον χρόνο επέλευσης (ΤΤΟ) έπειτα από τον εμβολιασμό ή σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η SAG συμπέρανε επίσης ότι οι περισσότερες υπό επανεξέταση αναφορές του CRPS δεν φάνηκε να ικανοποιούν τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια για το CRPS.

Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν αιτιώδη συνάφεια μεταξύ των εμβολίων κατά του HPV και του CRPS.

POTS

Το POTS είναι ένα συστημικό σύνδρομο το οποίο είναι γνωστό για μεγάλο χρονικό διάστημα με διαφορετικές ονομασίες και εξακολουθεί να μην είναι πλήρως κατανοητό. Οι διαθέσιμες εκτιμήσεις υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον 150 κορίτσια και νέες γυναίκες ανά εκατομμύριο ενδέχεται να αναπτύξουν POTS, ετησίως. Οι ασθενείς με POTS συνήθως εμφανίζουν ταχυκαρδία για περισσότερα από 10 λεπτά σε ορθοστασία καθώς και αύξηση του καρδιακού ρυθμού έως και πάνω από 120 bpm ή κατά \geq 30 bpm και, σε παιδιά και ανήλικους 19 ετών και κάτω, κατά \geq 40 bpm, χωρίς αρτηριακή υπόταση. Η διάγνωση του POTS δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στα κριτήρια αυτά· άλλα συμπτώματα (π.χ. συγκοπή, κόπωση, κεφαλαλγίες, αίσθημα ζάλης, διαφόρηση, τρόμος, αίσθημα παλμών, αδυναμία σωματικής δραστηριότητας, προ-συγκοπή κατά την ορθοστασία) διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και είναι, κατά τα άλλα, μη ειδικά.

Στην επανεξέταση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 60.594 συμμετέχοντες για τα Gardasil/Silgard και το Gardasil 9 και 42.047 συμμετέχοντες για το Cervarix. Δεν ταυτοποιήθηκαν περιστατικά στις κοόρτες του Cervarix και του φαρμάκου σύγκρισης. Η συχνότητα του POTS στις κλινικές δοκιμές των Gardasil/Silgard και του Gardasil 9 ήταν μικρότερη από 1 περιστατικό ανά 10.000 ανθρωποέτη και συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών δοκιμών των Gardasil/Silgard/Gardasil 9 και των αντίστοιχων κοορτών εικονικού φαρμάκου.

Συνολικά, οι συγκρίσεις του παρατηρηθέντος έναντι του αναμενόμενου αριθμού αυθόρμητων αναφορών, με τα ίδια σενάρια με αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω για το CRPS, δεν υποδεικνύουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του POTS σε σχέση με τα εμβόλια κατά του HPV.

Επιπλέον, η λεπτομερής επανεξέταση των αναφορών δεν κατέδειξε ένα σταθερό πρότυπο σχετικά με τον χρόνο επέλευσης (ΤΤΟ) μετά τον εμβολιασμό ή σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η πλειοψηφία των αναφορών σχετικά με το POTS προήλθε από κέντρο της Δανίας (Brinth et al, 2015)¹. Το κέντρο αυτό δημοσίευσε πρόσφατα περισσότερες πληροφορίες για τις αναφορές αυτές, υποστηρίζοντας ότι κάποια από τα άτομα αυτά ήταν πιθανό να είχαν εμφανίσει σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (CFS). Αυτό συνάδει με τα συμπεράσματα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας, σύμφωνα με τα οποία οι περισσότερες από τις αναφορές για το POTS που υποβλήθηκαν σε επανεξέταση μπορούσαν να ανταποκριθούν καλύτερα στον ορισμό του CFS ή, τουλάχιστον, να περιλαμβάνουν ορισμένα χαρακτηριστικά του CFS.

Σε μια μελέτη από τον Donegan και τους συνεργάτες του (2013)², όπου χρησιμοποιήθηκε ο σχεδιασμός αυτοελεγχόμενης σειράς περιστατικών (και συνεπώς αποφεύχθηκε το ζήτημα της πρακτικής της διαφορικής διάγνωσης σε εμβολιασμένα και μη εμβολιασμένα άτομα), αξιολογήθηκαν διαγνώσεις του CFS καθώς και παραπομπές από τη γενική πρακτική για τα, μέχρι στιγμής, μη διαγνωσμένα συμπτώματα χρόνιας κόπωσης και εξάντλησης, καθώς και διαγνώσεις για ινομυαλγία, μεταϊικό σύνδρομο και

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J., Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus, {i>Vaccine<i>, τεύχος 33, αριθμός 22, σ. 2602-5 2015.

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. {i>Vaccine<i>, τεύχος 31, αριθμός 43, 2013. σ. 4961-7

νευρασθένεια. Από τη μελέτη δεν προέκυψε καμία συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου κατά του HPV και οποιασδήποτε από τις παθήσεις που μελετήθηκαν.

Συνολικά, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν αιτιώδη σχέση μεταξύ των εμβολίων κατά του HPV και του POTS.

Συμπεράσματα της PRAC

Πάνω από 80 εκατομμύρια κορίτσια και γυναίκες παγκοσμίως έχουν μέχρι σήμερα λάβει τα εν λόγω εμβόλια και, σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, αυτά έχουν χορηγηθεί στο 90% της συνιστώμενης για εμβολιασμό ηλικιακής ομάδας. Με τη χρήση των εμβολίων αυτών αναμένεται να προληφθούν πολλά περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων τύπων καρκίνου που προκαλούνται από τον HPV.

Τα συμπτώματα των CRPS και POTS ενδέχεται να αλληλεπικαλύπτονται με αυτά άλλων παθήσεων, με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθίσταται δύσκολη τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στα εμβολιασμένα άτομα. Ωστόσο, οι διαθέσιμες εκτιμήσεις υποστηρίζουν ότι, στον γενικό πληθυσμό, περίπου 150 κορίτσια και νέες γυναίκες, ηλικίας 10 έως 19 ετών ανά εκατομμύριο ενδέχεται να αναπτύξουν CRPS ετησίως και τουλάχιστον 150 κορίτσια και νέες γυναίκες ανά εκατομμύριο ενδέχεται να αναπτύξουν POTS ετησίως. Κατά την επανεξέταση, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ του συνολικού ποσοστού εμφάνισης των εν λόγω συνδρόμων σε εμβολιασμένα κορίτσια και του αναμενόμενου ποσοστού εμφάνισης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, ακόμα και όταν ελήφθη υπόψη το ενδεχόμενο περιορισμένου αριθμού αναφορών. Η PRAC επισήμανε ότι ορισμένα συμπτώματα των εν λόγω συνδρόμων ενδέχεται να αλληλεπικαλύπτονται με αυτά του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης (CFS, γνωστό και ως μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα ή ME). Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης δημοσιευμένης μελέτης² δεν κατέδειξαν κάποια σύνδεση μεταξύ του εμβολίου κατά του HPV και του CFS. Καθώς πολλές από τις αναφορές που ελήφθησαν υπόψη στην επανεξέταση είχαν χαρακτηριστικά του CFS και ορισμένες ασθενείς είχαν διαγνώσεις τόσο POTS όσο και CFS, τα αποτελέσματα αυτά κρίθηκαν συναφή για την τρέχουσα αξιολόγηση.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων πληροφοριών, η PRAC συμπέρανε ότι δεν τεκμηριώνεται βάσει των στοιχείων η πρόκληση CRPS ή POTS από τα εμβόλια (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard). Τα οφέλη των εμβολίων κατά του HPV συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων.

Η ασφάλεια των εν λόγω εμβολίων θα πρέπει να εξακολουθήσει να παρακολουθείται με προσοχή. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει επανέλεγχο των αναφορών για CRPS ή POTS με σκοπό τον προσδιορισμό των σχετικών κλινικών χαρακτηριστικών, την ταυτοποίηση πιθανών περιστατικών POTS και CRPS με βάση στρατηγικές ευρείας έρευνας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με την έκβαση, και τη σύγκριση των ποσοστών αναφοράς έναντι των διαθέσιμων πληροφοριών αναφορικά με τη γνωστή επιδημιολογία των POTS και CRPS.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα εμβόλια κατά του HPV.
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού κατά του HPV και της εμφάνισης συνδρόμου σύμπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS) και συνδρόμου ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS). Αυτό περιελάμβανε τις αποκρίσεις των κατόχων αδειών κυκλοφορίας, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τα δεδομένα του EudraVigilance και το αποτέλεσμα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) αναφορικά με τα εμβόλια καθώς και δεδομένα που υποβλήθηκαν από κράτη μέλη και πληροφορίες που υποβλήθηκαν από το κοινό.

- Η PRAC επεσήμανε το γεγονός ότι τα CRPS και POTS εμφανίζονται στον γενικό μη εμβολιασμένο πληθυσμό και έχουν περιγραφεί στην ιατρική βιβλιογραφία πριν από την εισαγωγή των εμβολίων κατά του HPV.
- Η PRAC έκρινε ότι οι αναλύσεις του παρατηρηθέντος έναντι του αναμενόμενου αποτελέσματος κάλυψαν ένα μεγάλο εύρος σεναρίων σε σχέση με την ελλιπή αναφορά και περιελάμβαναν αναφορές που δεν πληρούσαν το σύνολο των διαγνωστικών κριτηρίων για τα σύνδρομα. Συνολικά, στις εν λόγω αναλύσεις, τα ποσοστά των συνδρόμων αυτών σε εμβολιασμένα κορίτσια ήταν σύμφωνα με τα αναμενόμενα ποσοστά στις εν λόγω ηλικιακές ομάδες.
- Η PRAC επεσήμανε ακόμη ότι πολλές από τις επανεξετασθείσες αναφορές για το POTS είχαν κοινά χαρακτηριστικά με το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (CFS). Ως εκ τούτου, η PRAC έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα μεγάλης δημοσιευμένης έρευνας η οποία δεν κατέδειξε ουδεμία σύνδεση μεταξύ του CFS και του εμβολίου κατά του HPV, ως συναφή για την τρέχουσα επανεξέταση.

Η Επιτροπή, έχοντας λάβει υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες, συμπέρανε ότι τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν αιτιώδη συνάφεια μεταξύ των εμβολίων κατά του HPV και του CRPS και/ή του POTS. Η PRAC επιβεβαίωσε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των εμβολίων κατά του HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 και Silgard) παραμένει θετική και συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας τους.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Η CHMP επεσήμανε στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας τις συστάσεις που διατυπώθηκαν από την PRAC σε σχέση με τη μελλοντική παρακολούθηση. Συμφωνήθηκε ότι έχει σημασία η χρήση στρατηγικών ευρείας έρευνας για την ταυτοποίηση πιθανών περιστατικών CRPS και POTS και η διαρκής σύγκριση των ποσοστών αναφοράς έναντι των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τη γνωστή επιδημιολογία των CRPS και POTS. Από την άποψη αυτή, η CHMP παρατήρησε ότι οι εν λόγω συγκρίσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πιθανά αυξανόμενη επίγνωση των συνδρόμων αυτών ώστε να διασφαλίζεται η κατάλληλη ερμηνεία των δεδομένων που προκύπτουν.

Γενικά συμπεράσματα

Η CHMP, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των εμβολίων κατά του HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 και Silgard) παραμένει θετική και συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας τους.