

Annexe

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les vaccins contre le papillomavirus humain, (HPV) sont autorisés dans l'Union Européenne depuis 2006 pour la prévention des cancers du col de l'utérus et divers autres cancers causés par les infections par le papillomavirus. La surveillance de routine des signalements d'effets indésirables suspectés a soulevé des questions concernant l'association possible entre l'utilisation des vaccins et deux syndromes en particulier, connus sous les noms de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STPO). Ces syndromes ont fait l'objet d'évaluations antérieures répétées par le PRAC.

Le 9 juillet 2015, la Commission européenne a donc déclenché une procédure, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 concernant les données de pharmacovigilance, et a demandé à l'EMA de procéder à l'évaluation de ces préoccupations.

Le PRAC a demandé aux titulaires des AMM de fournir des données et analyses des essais cliniques et données de sécurité après mise sur le marché concernant le SRDC et le STPO. Il a pris en considération les revues bibliographiques, les données d'Eudravigilance, les rapports transmis par les États membres dont le Danemark, ainsi que les informations issues du Japon et les informations transmises volontairement par le public. L'avis du Groupe Consultatif Scientifique (GCS) concernant les vaccins a été sollicité; l'expertise de ce groupe a été enrichie par celle d'autres experts européens sur ces syndromes et d'experts en neurologie, cardiologie et pharmaco-épidémiologie.

SRDC

Le SRDC est défini comme une douleur persistante, disproportionnée par rapport à l'évènement déclencheur et il peut être associé à des signes et symptômes de dysautonomie, il se limite généralement à un seul membre. Le SRDC survient généralement après un épisode traumatique, notamment une fracture du poignet, une intervention chirurgicale traitant le syndrome du canal carpien ou encore une immobilisation du membre. Le début des symptômes du SRDC est difficile à définir puisque ce syndrome n'est généralement diagnostiqué qu'à partir du moment où le rétablissement suite au traumatisme déclencheur aurait dû survenir; il n'est habituellement identifié que plus tard chez les personnes présentant des douleurs persistantes. Les estimations disponibles suggèrent que, dans la population générale, environ 150 jeunes filles et jeunes femmes par million âgées de 10 à 19 ans peuvent développer un SRDC chaque année.

Au cours de l'examen des données des essais cliniques, 60 594 sujets au total ont été inclus pour Gardasil/Silgard et Gardasil 9, et 42 047 sujets pour Cervarix. Aucun cas n'a été identifié dans les cohortes de Cervarix et du comparateur. L'incidence du SRDC dans les essais cliniques de Gardasil/Silgard et Gardasil 9 était de moins de 1 cas par 10 000 personnes-années ; ce rapport était comparable entre les cohortes Gardasil/Silgard et Gardasil 9 et les cohortes placebo correspondantes.

Une analyse du nombre de cas spontanés observés par rapport à ceux attendus a été réalisée, recouvrant un grand nombre de scénarios de sous-déclaration (de 1 à 100 % de déclaration) et comprenant des notifications ne remplissant pas complètement les critères diagnostiques du syndrome.

Globalement, la comparaison du nombre observé et du nombre attendu de cas spontanés ne suggère pas une survenue accrue de SRDC en relation avec les vaccins contre le HPV.

De plus, l'analyse détaillée des cas de SRDC n'a pas permis d'observer des caractéristiques constantes concernant le délai d'apparition après la vaccination ou concernant le tableau clinique.

Le GCS a également conclu que, la plupart des cas rapportés de SRDC ayant fait l'objet d'une évaluation ne semblaient pas remplir les critères diagnostiques établis du SRDC.

Globalement, les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les vaccins contre le HPV et le SRDC.

Le STPO est un syndrome systémique qui a longtemps été connu sous différentes appellations et dont la compréhension reste limitée. Les estimations disponibles suggèrent qu'au moins 150 jeunes filles et jeunes femmes par million peuvent développer un STPO chaque année. Les patients ayant un STPO présentent typiquement une tachycardie persistante pendant plus de 10 minutes lorsqu'ils passent à la position debout, ainsi qu'une accélération de la fréquence cardiaque au-dessus de 120 battements par minute (bpm) ou une augmentation ≥ 30 bpm, et une augmentation ≥ 40 bpm pour les enfants et jeunes âgés de moins de 19 ans, sans hypotension artérielle. Le diagnostic du STPO ne peut reposer uniquement sur ces critères; d'autres symptômes (par ex : syncope, asthénie, céphalées, étourdissement, diaphorèse, tremblements, palpitations, intolérance à l'effort, quasi-syncope lors du passage à la position debout) varient selon le patient et ne sont pas spécifiques par ailleurs.

Au cours de l'examen des données des essais cliniques, 60 594 sujets au total ont été inclus pour Gardasil/Silgard et Gardasil 9, et 42 047 sujets pour Cervarix. Aucun cas n'a été identifié dans les cohortes de Cervarix et du comparateur. L'incidence du STPO dans les essais cliniques de Gardasil/Silgard et Gardasil 9 était de moins de 1 cas par 10 000 personnes-années ; ce rapport était comparable entre les cohortes Gardasil/Silgard/Gardasil 9 et les cohortes placebo correspondantes.

Globalement, la comparaison du nombre observé et du nombre attendu de cas spontanés, les mêmes scénarios que ceux décrits ci-dessus pour le SRDC étant pris en compte, ne suggèrent pas une survenue accrue de STPO en relation avec les vaccins contre le HPV.

De plus, l'analyse détaillée des cas n'a pas permis d'observer des caractéristiques constantes pour le délai d'apparition après la vaccination ou concernant le tableau clinique.

Une grande majorité des signalements de STPO provenaient d'un centre au Danemark (Brinth et al, 2015)¹. Ce centre a récemment publié des informations complémentaires concernant ces signalements, qui suggèrent que certaines de ces personnes souffrent probablement d'un syndrome de fatigue chronique (SFC). Ceci concorde avec les conclusions du Groupe Consultatif Scientifique, qui estime que la plupart des signalements de STPO évalués correspondraient plutôt à la définition du SFC ou présenteraient au moins certaines caractéristiques du SFC.

Une étude de Donegan et al (2013)², employant une série de cas auto-appariés (évitant ainsi la question de la pratique du diagnostic différentiel chez les personnes vaccinées et non vaccinées), a évalué les diagnostics de SFC ainsi que les orientations vers les spécialistes par les médecins généralistes pour les symptômes de fatigue chronique et d'épuisement n'ayant pas encore fait l'objet d'un diagnostic, ainsi que pour les diagnostics de fibromyalgie, syndrome de fatigue post-virale et de neurasthénie. L'étude n'a fait apparaître aucune association entre le vaccin contre le HPV et les affections étudiées.

Globalement, les données disponibles ne permettent pas d'établir d'un lien de causalité entre les vaccins contre le HPV et le STPO.

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus; *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. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

Conclusions du PRAC

Plus de 80 millions de jeunes filles et de jeunes femmes dans le monde ont désormais reçu ces vaccins; dans certains pays européens, ils ont été administrés à 90 % du groupe d'âge recommandé pour le vaccin. On s'attend à ce que l'utilisation de ces vaccins permette de prévenir de nombreux cas de cancer du col de l'utérus et de divers autres cancers et maladies causés par le HPV.

Les symptômes du SRDC et du STPO peuvent se chevaucher avec ceux d'autres affections, ce qui rend le diagnostic difficile dans la population générale et chez les personnes vaccinées. Les estimations disponibles suggèrent toutefois que dans la population générale, environ 150 jeunes filles et jeunes femmes par million âgées de 10 à 19 ans peuvent développer un SRDC chaque année, et au moins 150 jeunes filles et jeunes femmes par million peuvent développer un STPO chaque année. L'évaluation n'a mis en évidence aucune différence des taux globaux de ces syndromes chez les jeunes filles vaccinées par rapport aux taux attendus dans ce groupe d'âge, même en prenant en compte une éventuelle sous-déclaration. Le PRAC a observé que certains symptômes de ces syndromes peuvent se chevaucher avec le syndrome de fatigue chronique (SFC, également connu sous la dénomination Encéphalomyélite Myalgique ou EM). Les résultats d'une grande étude publiée² n'ont pas fait apparaître de lien entre le vaccin contre le HPV et le SFC. Dans la mesure où de nombreux cas étudiés dans cette analyse ont des caractéristiques du SFC et où certains patients avaient fait l'objet de diagnostics à la fois de STPO et de SFC, ces résultats ont été considérés comme pertinents pour cette évaluation.

Après avoir pris en considération l'ensemble des données disponibles, le PRAC a conclu que les données ne permettent pas d'établir que les vaccins contre le HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 et Silgard) entraînent un SRDC ou un STPO. Les bénéfices des vaccins contre le HPV continuent de l'emporter sur les risques.

La sécurité de ces vaccins doit continuer à faire l'objet d'une surveillance étroite. Ceci devrait inclure le suivi des cas de SRDC et de STPO signalés afin de déterminer les caractéristiques cliniques pertinentes, d'identifier les cas possibles de STPO et de SRDC à l'aide de stratégies étendues de recherche comprenant les informations concernant les issues, et la comparaison des taux de notification avec les informations disponibles sur l'épidémiologie connue du SRDC et du STPO.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a estimé la procédure selon l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 applicable pour les vaccins contre le HPV.
- Le PRAC a pris en considération l'ensemble des données concernant une association potentielle entre les vaccins contre le HPV et l'apparition du syndrome douloureux régional complexe (SRDC) et le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STPO). Ceci incluait les réponses transmises par les titulaires de l'AMM, la littérature publiée, les données d'Eudravigilance, et les conclusions du Groupe Consultatif Scientifique (GCS) concernant les vaccins ainsi que les données transmises par les États membres et les informations transmises par le public.
- Le PRAC a remarqué que le SRDC et le STPO surviennent dans la population générale non vaccinée et ont été décrits dans la littérature médicale avant l'introduction des vaccins contre le HPV.
- Le PRAC a considéré que l'analyse des cas spontanés observés par rapport aux cas attendus a pris en compte un grand nombre de scénarios de sous-déclaration et a inclus des signalements

ne remplissant pas complètement les critères diagnostiques pour les syndromes. Globalement, dans ces analyses, les taux d'incidence de ces syndromes chez les jeunes filles vaccinées étaient cohérents avec les taux attendus pour ces groupes d'âge.

- Le PRAC a également remarqué que de nombreux cas revus de STPO avaient des caractéristiques communes avec celles du syndrome de fatigue chronique (SFC). Le PRAC a donc pris en considération les résultats d'une grande étude publiée qui ne montrait pas de lien entre les vaccins contre le HPV et le SFC, pertinent pour l'évaluation actuelle.

Le Comité, ayant pris l'ensemble des informations disponibles en considération, a conclu que les faits ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre le vaccin contre le HPV et le SRDC et/ou le STPO. Le PRAC a confirmé que le rapport bénéfice/risque des vaccins contre le HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 et Silgard) reste favorable et recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé l'ensemble de ses conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation.

Le CHMP a pris acte des recommandations formulées par le PRAC à l'intention des titulaires des AMM en matière de surveillance future. Il a été convenu qu'il est important d'employer des stratégies étendues de recherche afin d'identifier des cas potentiels de SRDC et de STPO et de continuer à comparer les taux de notification aux informations disponibles sur l'épidémiologie connue du SRDC et du STPO. À cet égard, le CHMP a commenté que ces comparaisons devraient prendre en compte la sensibilisation croissante à ces syndromes afin d'assurer une interprétation appropriée des nouvelles données.

Conclusions générales

Le CHMP considère par conséquent que le rapport bénéfice/risque des vaccins contre le HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 et Silgard) reste favorable et recommande dès lors le maintien des autorisations de mise sur le marché.