

**Allegato**

**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

I vaccini contro il papillomavirus umano (HPV) sono autorizzati nell'Unione europea dal 2006 per la prevenzione del cancro della cervice e di vari altri tipi di cancro causati dall'infezione da HPV. La sorveglianza di routine delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ha sollevato interrogativi sulla possibile associazione tra l'uso dei vaccini e due sindromi in particolare, note come sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). Queste sindromi sono state ripetutamente prese in esame dal PRAC in passato.

Il 9 luglio 2015 la Commissione europea ha pertanto dato inizio a una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante dai dati di farmacovigilanza e ha richiesto all'EMA di valutare questi dubbi.

Il PRAC ha chiesto ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio i dati e le analisi sulla CRPS e sulla POTS derivanti dagli studi clinici e i dati sulla sicurezza post-immissione in commercio; inoltre, ha preso in considerazione la revisione della letteratura scientifica, i dati presenti nel database Eudravigilance, i rapporti presentati dagli Stati membri, compresa la Danimarca, nonché le informazioni provenienti dal Giappone e le informazioni fornite volontariamente dal pubblico. È stato richiesto il parere del gruppo di consulenza scientifica (SAG), la cui competenza è stata integrata da altri esperti europei specializzati in queste sindromi e nei campi della neurologia, cardiologia e farmacoepidemiologia.

### *CRPS*

La CRPS è definita come un dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento che lo provoca; può essere associata a segni e sintomi disautonomici e solitamente è confinata a un solo arto. Di norma, la CRPS si manifesta a seguito di un episodio traumatico, come la frattura del polso o un intervento chirurgico per la sindrome del tunnel carpale, oppure dopo l'immobilizzazione dell'arto. L'esordio dei sintomi della CRPS è difficile da definire, perché generalmente la sindrome viene diagnosticata soltanto a partire dal momento in cui dovrebbe essersi verificato il recupero dal trauma iniziale e solitamente viene riconosciuta solo qualche tempo dopo nei soggetti che successivamente continuano a lamentare dolore. Le stime disponibili suggeriscono che ogni anno nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne di età compresa tra 10 e 19 anni su un milione possono sviluppare la CRPS.

Nell'esame dei dati ottenuti negli studi clinici è stato incluso un totale di 60.594 soggetti per Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e di 42.047 soggetti per Cervarix. Non sono stati identificati casi nelle coorti trattate con Cervarix e con il comparatore. L'incidenza della CRPS negli studi clinici su Gardasil/Silgard e Gardasil 9 è stata inferiore a 1 caso su 10.000 anni-persona ed è risultata paragonabile nelle coorti trattate con Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e nelle coorti corrispondenti trattate con placebo.

Sono state eseguite analisi del numero osservato di segnalazioni spontanee rispetto a quello atteso, tenendo conto di un'ampia gamma di scenari di sottosegnalazione (dall'1 % al 100 % di segnalazione) e includendo segnalazioni che non soddisfacevano in pieno i criteri diagnostici relativi alla sindrome.

Nel complesso, il confronto tra il numero osservato e il numero atteso di segnalazioni spontanee non suggerisce un aumento dei casi di CRPS in relazione ai vaccini contro l'HPV.

Inoltre, un esame dettagliato delle segnalazioni di CRPS non ha mostrato un pattern coerente in termini di tempo all'insorgenza (TTO) dopo la vaccinazione o di caratteristiche cliniche.

Il SAG ha inoltre concluso che la maggior parte delle segnalazioni di CRPS prese in esame non sembrava soddisfare i criteri diagnostici stabiliti per la CRPS.

Nel complesso, i dati disponibili non supportano l'esistenza di un'associazione causale tra i vaccini contro l'HPV e la CRPS.

### *POTS*

La POTS è una sindrome sistemica nota con nomi diversi da lungo tempo, ma ancora poco compresa. Le stime disponibili suggeriscono che ogni anno almeno 150 ragazze e giovani donne su un milione possono sviluppare la POTS. I pazienti affetti da POTS presentano generalmente una tachicardia persistente di durata superiore a 10 minuti da ortostatismo e un aumento della frequenza cardiaca a valori superiori a 120 bpm, o un aumento di almeno 30 bpm (di almeno 40 bpm nei bambini e nei giovani fino a 19 anni di età), senza ipotensione arteriosa. Una diagnosi di POTS non può essere basata unicamente su questi criteri; altri sintomi (ad es. sincope, affaticamento, cefalee, stordimento mentale, diaforesi, tremore, palpitazioni, intolleranza all'esercizio, semisincope da ortostatismo) variano da paziente a paziente e sono altrimenti aspecifici.

Nell'esame dei dati ottenuti negli studi clinici è stato incluso un totale di 60.594 soggetti per Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e di 42.047 soggetti per Cervarix. Non sono stati identificati casi nelle coorti trattate con Cervarix e con il comparatore. L'incidenza della POTS negli studi clinici su Gardasil/Silgard e Gardasil 9 è stata inferiore a 1 caso su 10.000 anni-persona ed è risultata paragonabile nelle coorti trattate con Gardasil/Silgard/Gardasil 9 e nelle coorti corrispondenti trattate con placebo.

Nel complesso, il confronto tra il numero osservato e il numero atteso di segnalazioni spontanee, con gli stessi scenari descritti sopra per la CRPS, non suggerisce un aumento dei casi di POTS in relazione ai vaccini contro l'HPV.

Inoltre, un esame dettagliato delle segnalazioni non ha mostrato un pattern coerente in termini di tempo all'insorgenza (TTO) dopo la vaccinazione o di caratteristiche cliniche.

La vasta maggioranza delle segnalazioni di POTS è giunta da un centro in Danimarca (Brinth et al, 2015)<sup>1</sup>. Questo centro ha recentemente pubblicato maggiori informazioni su tali segnalazioni, suggerendo che alcuni dei soggetti interessati fossero verosimilmente affetti da sindrome da stanchezza cronica (CFS). Questa precisazione è in accordo con le conclusioni del gruppo di consulenza scientifica, che indicano che la maggior parte delle segnalazioni di POTS prese in esame poteva corrispondere meglio alla definizione di CFS o almeno includere alcune caratteristiche della CFS.

Uno studio eseguito da Donegan e colleghi (2013)<sup>2</sup> utilizzando un disegno basato su serie di casi autocontrollati (evitando così il problema della diversa prassi diagnostica nei soggetti vaccinati e in quelli non vaccinati) ha valutato le diagnosi di CFS, nonché i rinvii a specialisti da parte dei medici di base per sintomi di stanchezza cronica ed esaurimento non diagnosticati fino a quel momento, e le diagnosi di fibromialgia, sindrome post-virale e nevralgia. Lo studio non ha evidenziato alcuna associazione tra il vaccino contro l'HPV e le patologie studiate.

Nel complesso, i dati disponibili non supportano l'esistenza di una relazione causale tra i vaccini contro l'HPV e la 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; *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. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

### *Conclusioni del PRAC*

Oltre 80 milioni di ragazze e donne in tutto il mondo hanno finora ricevuto questi vaccini, che in alcuni paesi europei sono stati somministrati al 90 % della popolazione femminile nella fascia di età per la quale è raccomandata la vaccinazione. Si prevede che l'uso di questi vaccini potrà prevenire molti casi di cancro della cervice e vari altri tipi di cancro e patologie causati dall'HPV.

I sintomi della CRPS e della POTS possono coincidere con quelli di altre condizioni patologiche, rendendo difficile la diagnosi sia nella popolazione generale sia nei soggetti vaccinati. Tuttavia, le stime disponibili suggeriscono che ogni anno nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne di età compresa tra 10 e 19 anni su un milione possono sviluppare la CRPS e ogni anno almeno 150 ragazze e giovani donne su un milione possono sviluppare la POTS. L'esame dei dati non ha evidenziato differenze tra i tassi complessivi di queste sindromi nelle ragazze vaccinate e i tassi attesi in queste fasce di età, anche tenendo conto di possibili fenomeni di sottosegnalazione. Il PRAC ha osservato che alcuni sintomi di queste sindromi possono coincidere con quelli della sindrome da stanchezza cronica (CFS, anche nota come encefalomielite mialgica o ME). I risultati di un ampio studio pubblicato<sup>2</sup> non hanno evidenziato alcun legame tra il vaccino contro l'HPV e la CFS. Poiché molte delle segnalazioni prese in esame presentano caratteristiche della CFS e ad alcuni pazienti sono state diagnosticate sia la POTS sia la CFS, questi risultati sono stati considerati rilevanti per la valutazione corrente.

Tenendo conto della totalità delle informazioni disponibili, il PRAC ha concluso che le evidenze non supportano l'ipotesi che i vaccini contro l'HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) causino la CRPS o la POTS. I benefici dei vaccini contro l'HPV continuano a essere superiori ai rischi.

La sicurezza di questi vaccini deve continuare a essere attentamente monitorata. Tale monitoraggio deve includere l'approfondimento delle segnalazioni di CRPS o POTS per determinarne le caratteristiche cliniche di rilievo, per identificare possibili casi di POTS e CRPS in base ad ampie strategie di ricerca che includano dati dettagliati sugli esiti e per confrontare i tassi di segnalazione con le informazioni disponibili sulle caratteristiche epidemiologiche note della POTS e della CRPS.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha preso in esame la procedura avviata per i vaccini contro l'HPV ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.
- Il PRAC ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati in relazione a una possibile associazione tra la vaccinazione contro l'HPV e l'insorgenza della sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e della sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). Tali dati includevano le risposte presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, la letteratura pubblicata, i dati presenti nel database Eudravigilance e le conclusioni del gruppo di consulenza scientifica (SAG) sui vaccini, nonché i dati presentati dagli Stati membri e le informazioni fornite dal pubblico.
- Il PRAC ha preso nota del fatto che la CRPS e la POTS si verificano nella popolazione generale non vaccinata e sono state descritte nella letteratura medica prima dell'introduzione dei vaccini contro l'HPV.
- Il PRAC ha tenuto in considerazione il fatto che le analisi delle segnalazioni osservate rispetto a quelle attese tenevano conto di un'ampia gamma di scenari di sottosegnalazione e includevano segnalazioni che non soddisfacevano in pieno i criteri diagnostici relativi alle sindromi. Nel

complesso, in queste analisi i tassi di tali sindromi nelle ragazze vaccinate sono risultati coerenti con i tassi attesi nelle relative fasce di età.

- Inoltre, il PRAC ha osservato che molte delle segnalazioni di POTS prese in esame presentavano caratteristiche in comune con la sindrome da stanchezza cronica (CFS). Il PRAC ha pertanto considerato rilevanti per l'esame corrente i risultati di un ampio studio pubblicato, che non ha evidenziato alcun legame tra il vaccino contro l'HPV e la CFS.

Il comitato, dopo aver valutato tutte le informazioni disponibili, ha concluso che le evidenze non supportano un'associazione causale tra la vaccinazione contro l'HPV e la CRPS e/o la POTS. Il PRAC ha confermato che il rapporto rischi/benefici dei vaccini contro l'HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 e Silgard) rimane favorevole e raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

### **Parere del CHMP**

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le sue conclusioni generali e con i motivi della sua raccomandazione.

Il CHMP ha preso atto delle raccomandazioni in termini di monitoraggio futuro fatte dal PRAC ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. È stato convenuto che l'impiego di ampie strategie di ricerca per identificare i possibili casi di CRPS e di POTS e il confronto continuo dei tassi di segnalazione con le informazioni disponibili sulle caratteristiche epidemiologiche note della CRPS e della POTS sono importanti. A tale riguardo, il CHMP ha commentato che, per assicurare una corretta interpretazione dei dati emersi, questi confronti devono tenere conto del probabile aumento della conoscenza di queste sindromi.

### ***Conclusioni generali***

Di conseguenza, il CHMP considera che il rapporto rischi/benefici dei vaccini contro l'HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 e Silgard) rimane favorevole e pertanto raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio.