

Anness

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-vaċċini tal-virus tal-papilloma uman (HPV) ilhom awtorizzati fl-Unjoni Ewropea mill-2006 għall-prevenzjoni tal-kanċer ċervikali u għal tipi oħrajn ta' kanċer ikkawżati mill-infezzjoni HPV. Sorveljanza ta' rutina ta' rapporti ta' reazzjonijiet avversi suspettati qajmet mistoqsijiet dwar l-assoċjazzjoni potenzjali bejn l-użu tal-vaċċini u żewġ sindromi b'mod partikolari, li huma magħrufin bħala Sindromu tal-uġiġħ reġjonali kumpless (Complex regional pain syndrome, CRPS) u Sindromu ta' takikardja ortostatika posturali (Postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS). Dawn is-sindromi kienu soġġetti għal rieżami ripetut preċedenti mill-PRAC.

Għaldaqstant, fid-9 ta' Lulju 2015, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 li tirriżulta minn data farmakovigilanti, u talbet lill-EMA biex tivvaluta dan it-tħassib.

Il-PRAC talab għad-data u l-analiżi mill-MAHs rigward is-CRPS u l-POTS minn provi kliniċi u minn data tas-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq, and qies ir-rieżami tal-letteratura, data mill-Eudravigilance, rapporti mressqa minn Stati Membri, inkluż id-Danimarka, kif ukoll informazzjoni mill-Ġappun u informazzjoni mressqa b'mod volontarju mill-pubbliku. Ġie mfittex il-parir tal-Grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG) dwar il-vaċċini, l-għarfien espert ta' dan il-grupp kien issupplimentat b'aktar esperti Ewropej dwar dawn is-sindromi u dwar in-newroloġija, il-kardjoloġija u l-farmakoepidemjoloġija.

CRPS

Is-CRPS huwa definit bħala uġiġħ kontinwu li huwa sproporzjonat għall-episodju ta' incitament u jista' jkun assoċjat ma' sinjali u sintomi diżawtonomiċi u normalment huwa limitat għal parti tal-ġisem waħda. Is-CRPS jiġi tipikament wara episodju ta' trawma inkluż ksur tal-polz jew kirurġija tas-sindromu tal-carpal tunnel, jew immobilizzazzjoni ta' parti tal-ġisem. Il-bidu tas-sintomi tas-CRPS huma diffiċli biex jiġi definit peress li ġeneralment, is-sindromu huwa dijanjostikat mill-punt meta kellu jseħħ irkupru normali mit-trawma ta' inizjazzjoni, u ġeneralment huwa rikonoxxut xi żmien aktar tard fost dawk b'uġiġħ kontinwu wara. Stimi disponibbli jissuġġerixxu li fil-popolazzjoni ġenerali, madwar 150 tifla u nisa zgħażaġh għal kull miljun ta' bejn l-10 snin sa 19-il sena jistgħu jiżviluppaw is-CRPS kull sena.

Fir-rieżami tad-data tal-provi kliniċi, total ta' 60,594 individwu kienu inklużi għal Gardasil/Silgard u Gardasil 9 u 42,047 individwu għal Cervarix. L-ebda każ ma ġie identifikat fil-koorti ta' Cervarix u tal-komparatur. L-inċidenza tas-CRPS fil-provi kliniċi Gardasil/Silgard u Gardasil 9 kienet inqas minn każ wieħed għal kull 10,000 sena-persuna u komparabbli fil-Gardasil/Silgard u Gardasil 9 u l-koorti tal-plaċebo korrispondenti.

Twettqu għadd ta' analiżijiet tan-numru ta' rapporti spontanji osservati kontra dawk mistennija, li jkopru firxa wiesgħa ta' xenarji rigward in-nuqqas ta' rapportar (minn 1 - 100 % ta' rapportar) u inkluż rapporti li ma ssodisfawx il-kriterja tad-dijanjożi tas-sindromu b'mod sħiħ.

B'mod ġenerali, il-paraguni tan-numru ta' rapporti spontanji osservati kontra dawk mistennija ma jissuġġerux żieda fl-okkorrenza tas-CRPS fir-rigward tal-vaċċini HPV.

Barra minn hekk, ir-rieżami dettaljat tar-rapporti tas-CRPS ma wrewx xejra konsistenti rigward iż-żmien għall-feġġa (time-to-onset, TTO) wara t-tilqim jew karatteristiċi kliniċi.

Is-SAG ikkonkluda wkoll li ħafna mir-rapporti tas-CRPS taħt rieżami ma dehrux li ssodisfaw il-kriterji tad-dijanjożi stabbilita għas-CRPS.

B'mod ġenerali, id-data disponibbli ma tipprovdix appoġġ għal assoċjazzjoni każwali bejn il-vaċċini HPV u s-CRPS.

POTS

POTS huwa sindromu sistemiku li ilu magħruf għal żmien twil taħt ismijiet differenti u għadu mhux mifhum sew. Stimi disponibbli jissuġġerixxu li tal-anqas 150 tifla u nisa żgħażaġh għal kull miljun jistgħu jżviluppaw il-POTS kull sena. Il-pazjenti tal-POTS normalment juru takikardja persistenti għal aktar minn 10 minuti meta jgħumu bil-wieqfa, kif ukoll żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb għal aktar minn 120 bpm jew bi ≥ 30 bpm, u fi tfal u ġuvenili taħt l-età ta' 19-il sena bi ≥ 40 bpm, mingħajr ipotensjoni arterjali. Dijanjozi tal-POTS ma tistax toqgħod biss fuq dawn il-kriterji; sintomi oħra (eż. sinkope, għejja, uġiġh ta' ras, sturdamenti, dijaforesi, rogħda, palpitazzjonijiet, intolleranza għall-eżercizzju, kważi sinkope fil-ħin ta' meta l-persuna tqum bilwieqfa) iwarjaw minn pazjent għall-ieħor u li b'xi mod ieħor mhumiex speċifiċi.

Fir-rieżami tad-data tal-provi kliniċi, total ta' 60,594 individwu kienu inklużi għal Gardasil/Silgard u Gardasil 9 u 42,047 individwu għal Cervarix. L-ebda każ ma ġie identifikat fil-koorti ta' Ceravic u tal-komparatur. L-inċidenza tal-POTS fil-provi kliniċi Gardasil/Silgard u Gardasil 9 kienet inqas minn każ wieħed għal kull 10,000 sena-persuna u komparabbli fil-Gardasil/Silgard u Gardasil 9 u l-koorti tal-plaċebo korrispondenti.

B'mod ġenerali, il-paraguni tan-numru ta' rapporti spontanji osservati kontra dawk mistennija, bl-istess xenarji bħal dawk deskritti għal CRPS, ma jissuġġerux żieda fl-okkorrenza tal-POTS fir-rigward tal-vaċċini HPV.

Barra minn hekk, ir-rieżami dettaljat tar-rapporti ma weriex xejra konsistenti rigward iż-żmien għall-feġġa (TTO) wara t-tilqim jew karatteristiċi kliniċi.

Il-maġġoranza assoluta tar-rapporti tal-POTS ġew minn ċentru fid-Danimarka (Brinth et al, 2015)¹. Riċentament, iċ-ċentru ppubblika aktar informazzjoni dwar dawn ir-rapporti, fejn issuġġerixxa li wħud minn dawn l-individwi x'aktarx li kellhom sindromu ta' għejja kronika (CFS). Dan hu konformi mal-konkluzjonijiet tal-Grupp ta' konsulenza xjentifika li ħafna mir-rapporti rieżaminati tal-POTS jistgħu jikkorespondu aħjar mad-definizzjoni tas-CFS jew għallinqas jinkludu xi karatteristiċi tas-CFS.

Studju minn Donegan u l-kollegi (2013)², bl-użu ta' disinn awtokontrollat ta' serje ta' każijiet (u għaldaqstant tiġi evitata l-kwistjoni tal-prattika djanjostika differenzjali f'dawk li huma mlaqqma u dawk li mhumiex imlaqqma), evalwa dijanjozi tas-CFS, kif ukoll riferimenti mill-prattika ġenerali għal sintomi li għadhom mhux dijanjostikati ta' għejja kronika u eżawriment, kif ukoll dijanjozi għal fibromijalgija, sindromu ta' wara l-virus u newrastenja. L-istudju ma sab l-ebda assoċjazzjoni bejn il-vaċċin HPV u kwalunkwe kundizzjoni studjata.

B'mod ġenerali, id-data disponibbli ma tipprovdix appoġġ għal relazzjoni każwali bejn il-vaċċini HPV u l-POTS.

Konkluzjonijiet tal-PRAC

Aktar minn 80 miljun tifla u mara fid-dinja kollha rċevew dawn il-vaċċini, u f'xi pajjiżi Ewropej ingħataw lil 90% tal-grupp ta' età rrakkomandat għat-tilqim. L-użu ta' dawn il-vaċċini huwa mistenni li jipprevjeni ħafna każijiet ta' kanċer ċervikali u kanċer ieħor varju u kundizzjonijiet ikkawżati mill-HPV.

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

Is-sintomi tas-CRPS u POTS jistgħu jikkoincidu ma' kundizzjonijiet oħrajn, ħaġa li tagħmel id-dijanjozi diffiċli kemm fil-popolazzjoni ġenerali kif ukoll f'individwi mlaqqma. Madankollu, stimi disponibbli jissuġġerixxu li fil-popolazzjoni ġenerali madwar 150 tifla u mara żagħżuġha għal kull miljun minn 10 sa 19-il sena jistgħu jiżviluppaw is-CRPS kull sena, u mill-anqas 150 tifla u mara żagħżuġha għal kull miljun jistgħu jiżviluppaw il-POTS kull sena. Ir-rieżami ma sab l-ebda evidenza li r-rati b'mod ġenerali ta' dawn is-sindromi fi bniet imlaqqma kienu differenti mir-rati mistennija f'dawn il-gruppi ta' età, anke meta titqies il-possibbiltà ta' nuqqas ta' rapportar. II-PRAC innota li xi sintomi ta' dawn is-sindromi jistgħu jikkoincidu mas-sindromu ta' għejja kronika (CFS, magħruf ukoll bħala myalgic encephalomyelitis jew ME). Ir-riżultati ta' studju kbir ippubblikat² ma wrew l-ebda rabta bejn il-vaċċin HPV u s-CFS. Minħabba li ħafna mir-rapporti kkunsidrati fir-rieżami għandhom il-karatteristiċi tas-CFS u xi pazjenti kellhom dijanjozi kemm ta' POTS kif ukoll ta' CFS, dawn ir-riżultati tqiesu rilevanti għall-evalwazzjoni attwali.

Meta qies it-totalità tal-informazzjoni disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li l-evidenza ma tappoġġjax li l-vaċċini HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) jikkawżaw CRPS jew POTS. Il-benefiċċji tal-vaċċini HPV ikomplu jkunu akbar mir-riskji tagħhom.

Is-sigurtà ta' dawn il-vaċċini għandha tkompli tiġi mmonitorjata mill-qrib. Dan għandu jinkludi s-segwitu ta' rapporti tas-CRPS jew tal-POTS sabiex jiddetermina l-karatteristiċi kliniċi rilevanti, sabiex jidentifika każi possibbli tal-POTS u s-CRPS abbażi ta' strateġiji ta' tiftix mifruż inkluż dettalji tar-riżultat u biex iqabbel rati ta' rapportar ma' informazzjoni disponibbli dwar l-epidemjoloġija magħrufa tal-POTS u s-CRPS.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- II-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) qies il-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għall-vaċċini HPV.
- II-PRAC qies it-totalità tad-data sottomessa rigward l-assoċjazzjoni potenzjali bejn it-tilqim HPV u l-okkorrenza tas-Sindromu tal-uġiġħ reġjonali kumpless (CRPS) u s-Sindromu ta' takikardja ortostatika posturali (POTS). Dan inkluda r-rispons imressaq mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-letteratura ppubblikata, id-data tal-Eudravigilance, u r-riżultat tal-Grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG) dwar il-vaċċini kif ukoll data sottomessa minn stati membri u informazzjoni mressqa mill-pubbliku.
- II-PRAC ħa nota tal-fatt li s-CRPS u l-POTS isefħu fil-popolazzjoni ġenerali mhux imlaqqma u kienu deskritti fil-letteratura medika qabel ma ġew introdotti l-vaċċini HPV.
- II-PRAC qies li l-analiżi osservati kontra daww mistennija qiesu firxa wiesa' ta' xenarji rigward in-nuqqas ta' rapportar u inkluda rapporti li ma ssodisfawx il-kriterji dijanjostiċi tas-sindromi b'mod sħiħ. B'mod ġenerali, f'dawn l-analiżi r-rati ta' dawn is-sindromi fi bniet imlaqqma kienu konsistenti ma' rati mistennija f'dawn il-gruppi ta' età.
- II-PRAC innota wkoll li ħafna mir-rapporti rieżaminati tal-POTS kellhom karatteristiċi komuni mas-sindromu ta' għejja kronika (CFS). Għaldaqstant il-PRAC qies ir-riżultati ta' studju kbir ippubblikat li ma wera l-ebda rabta bejn il-vaċċini HPV u s-CFS, ikun rilevanti għar-rieżami attwali.

Wara li kkunsidra l-informazzjoni disponibbli kollha, il-Kumitat ikkonkluda li l-evidenza ma tappoġġjax assoċjazzjoni każwali bejn it-tilqim HPV u s-CRPS u/jew il-POTS. II-PRAC ikkonferma li l-bilanċ ta' benefiċċju-riskju tal-vaċċini HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 u Silgard) jibqa' favorevoli u jirakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Is-CHMP ħa nota tar-rakkomandazzjonijiet tal-MAHs li kienu saru mill-PRAC f'termini ta' monitoraġġ futur. Sar qbil li l-użu ta' strateġiji wiesgħin tat-tfittxija biex jiġu identifikati każijiet possibbli ta' CRPS u ta' POTS u paragon kontinwu ta' rati ta' rappurtar meta mqabbla ma' informazzjoni disponibbli dwar l-epidemjoloġija tas-CRPS u l-POTS huwa importanti. F'dan ir-rigward, is-CHMP ikkummenta li dawn il-paraguni għandhom jikkunsidraw is-sensibilizzazzjoni li probabbli qed tiżdied lejn dawn is-sintomi sabiex tiġi żgurata interpretazzjoni xierqa tad-data emergenti.

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ ta' benefiċċju-riskju tal-vaċċini HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 u Silgard) jibqa' favorevoli u għaldaqstant jirrakomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.