

## **Anexo**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) están autorizadas en la Unión Europea desde 2006 para la prevención del cáncer de cuello uterino y de otros tipos de cáncer causados por la infección por VPH. La vigilancia rutinaria de los informes de presuntas reacciones adversas ha generado interrogantes sobre la posible relación entre el uso de estas vacunas y dos síndromes en concreto: el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO). Estos síndromes han sido objeto anteriormente de una reiterada revisión por parte del PRAC.

Por lo tanto, el 9 de julio de 2015 la Comisión Europea puso en marcha un procedimiento de acuerdo con el Artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia disponibles y solicitó que la EMA evaluase este asunto.

El PRAC solicitó a los titulares de la autorización de comercialización los datos y análisis existentes sobre SDRC y STPO a partir de ensayos clínicos y datos de seguridad posteriores a la comercialización, y examinó posibles revisiones de la literatura médica, datos de Eudravigilance, informes presentados por los Estados miembros, incluyendo Dinamarca, así como información de Japón e información facilitada de forma voluntaria por el público. Se consultó al Grupo Asesor Científico (GAC) sobre vacunas y la experiencia de este grupo se complementó con la de otros expertos europeos en estos síndromes y en neurología, cardiología y farmacoepidemiología.

### *SDRC*

El SDRC se define como un dolor continuo que es desproporcionado en relación con el acontecimiento que lo provoca, se puede asociar a signos y síntomas de disautonomía y se limita por lo general a una única extremidad. El SDRC se produce normalmente después de un episodio de traumatismo, incluyendo fractura de muñeca o cirugía del síndrome del túnel carpiano, o la inmovilización de una extremidad. La aparición de los síntomas de SDRC es difícil de definir porque por lo general el síndrome solo se diagnostica a partir del momento en el que se debería haber producido la recuperación normal del traumatismo desencadenante, y con frecuencia solo se identifica un tiempo después en aquellos pacientes que siguen presentando un dolor continuo. Las estimaciones disponibles sugieren que en la población general alrededor de 150 niñas y mujeres jóvenes por millón, de entre 10 y 19 años de edad, pueden desarrollar SDRC cada año.

En la revisión de los datos de ensayos clínicos, se incluyeron los datos de 60.594 pacientes con Gardasil/Silgard y Gardasil 9 y de 42.047 pacientes con Cervarix. No se identificaron casos en las cohortes con Cervarix y el medicamento de comparación. La incidencia de SDRC en los ensayos clínicos con Gardasil/Silgard y Gardasil 9 fue inferior a 1 caso por 10.000 personas-año y comparable en las cohortes con Gardasil/Silgard y Gardasil 9 y en las correspondientes cohortes con placebo.

Se analizó el número observado frente al número previsto de notificaciones espontáneas, y se tuvieron en cuenta infranotificaciones (notificación de 1 – 100 %) e informes que no cumplían plenamente los criterios diagnósticos del síndrome.

En conjunto, las comparaciones entre el número observado y el número previsto de notificaciones espontáneas no sugieren una mayor aparición de SDRC en relación con las vacunas del VPH.

Además, la revisión detallada de los informes de SDRC no mostró una pauta constante en el tiempo hasta la aparición después de la vacunación o en las características clínicas.

El GAC concluyó también que la mayoría de los informes revisados de SDRC no parecían cumplir los criterios diagnósticos establecidos de SDRC.

En general, los datos disponibles no respaldan una relación causal entre las vacunas del VPH y el SDRC.

#### *STPO*

El STPO es un síndrome sistémico que se conoce desde hace mucho tiempo, con distintos nombres, y que todavía no se entiende bien. Las estimaciones disponibles sugieren que al menos 150 niñas y mujeres jóvenes por millón pueden desarrollar STPO cada año. Los pacientes con STPO muestran por lo general taquicardia persistente durante más de 10 minutos al ponerse de pie, así como un aumento en la frecuencia cardíaca por encima de 120 lpm o una diferencia  $\geq 30$  lpm, y en el caso de niños y chicos jóvenes de menos de 19 años de edad, una diferencia  $\geq 40$  lpm sin hipotensión arterial. El diagnóstico de STPO no se puede basar únicamente en estos criterios; otros síntomas (p. ej. síncope, fatiga, dolores de cabeza, sensación de mareo, sudoración, temblor, palpitaciones, intolerancia al ejercicio, amenaza de síncope al permanecer erguido) varían entre los distintos pacientes y no son necesariamente específicos.

En la revisión de los datos de ensayos clínicos, se incluyeron los datos de 60.594 pacientes con Gardasil/Silgard y Gardasil 9 y de 42.047 pacientes con Cervarix. No se identificaron casos en las cohortes con Cervarix y el medicamento de comparación. La incidencia de STPO en los ensayos clínicos con Gardasil/Silgard y Gardasil 9 fue inferior a 1 caso por 10.000 personas-año y comparable en las cohortes con Gardasil/Silgard/Gardasil 9 y en las correspondientes cohortes con placebo.

En conjunto, las comparaciones entre el número observado y el número previsto de informes espontáneos, en las mismas situaciones que las descritas arriba para SDRC, no sugieren una mayor aparición de STPO en relación con las vacunas del VPH.

Además, la revisión detallada de los informes no mostró una pauta constante en el tiempo hasta la aparición después de la vacunación o en las características clínicas.

La inmensa mayoría de los informes de STPO procedieron de un centro en Dinamarca (Brinth et al, 2015)<sup>1</sup>. Este centro ha publicado recientemente más información sobre estos casos y sugiere que es probable que algunos de estos pacientes tuviesen síndrome de fatiga crónica (SFC). Esto concuerda con las conclusiones del Grupo Asesor Científico, según las cuales la mayoría de los informes revisados de STPO corresponderían más bien a la definición de SFC o al menos incluirían algunos rasgos de SFC.

Un estudio de K. Donegan y sus colaboradores (2013)<sup>2</sup> en el que se usaba un diseño de series de casos autocontrolados (y que evitaba por lo tanto el problema del diagnóstico diferencial entre individuos vacunados y no vacunados), evaluó diagnósticos de SFC, derivaciones de medicina general por síntomas todavía no diagnosticados de fatiga crónica y extenuación, así como diagnósticos de fibromialgia, síndrome postvírico y neurastenia. El estudio no halló relación alguna entre la vacuna del VPH y las patologías estudiadas.

En conjunto, los datos disponibles no respaldan una relación causal entre las vacunas del VPH y el STPO.

---

<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

## *Conclusiones del PRAC*

Actualmente, hay más de 80 millones de niñas y mujeres en todo el mundo que han recibido estas vacunas y, en algunos países europeos, las vacunas se han administrado al 90 % del grupo de edad para el que se recomienda la vacunación. Se espera que el uso de estas vacunas prevenga muchos casos de cáncer de cuello uterino y otros tipos de cáncer y patologías causados por el VPH.

Los síntomas de SDRC y STPO se pueden solapar con los de otras patologías, lo que hace difícil el diagnóstico tanto en la población general como en individuos vacunados. Sin embargo, las estimaciones disponibles sugieren que en la población general, alrededor de 150 niñas y mujeres jóvenes por millón de entre 10 y 19 años de edad pueden desarrollar SDRC cada año y al menos 150 niñas y mujeres jóvenes por millón pueden desarrollar STPO cada año. La revisión no ha hallado pruebas de que los índices globales de estos síndromes en niñas vacunadas sean diferentes a los índices previstos en estos grupos de edad, ni siquiera si se considera una posible infranotificación. El PRAC señaló que algunos síntomas de estos síndromes se pueden solapar con el síndrome de fatiga crónica (SFC, que también se conoce como encefalomielitis miálgica o EM). Los resultados de un gran estudio publicado<sup>2</sup> no mostraron relación entre la vacuna del VPH y el SFC. Puesto que muchos de los informes que se incluyeron en la revisión tenían rasgos de SFC y algunos pacientes presentaban diagnósticos tanto de STPO como de SFC, se consideró que estos resultados eran pertinentes para la evaluación actual.

Teniendo en cuenta toda la información disponible, el PRAC concluyó que las pruebas no respaldan que las vacunas del VPH (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) provoquen SDRC o STPO. Los beneficios de las vacunas del VPH siguen superando a los riesgos.

Se deberá seguir monitorizando estrechamente la seguridad de estas vacunas, con un seguimiento de los informes de SDRC o STPO con el fin de determinar las características clínicas relevantes, identificar posibles casos de STPO y SDRC mediante estrategias de búsqueda amplia con resultados detallados y comparar los índices de notificación con la información disponible sobre la epidemiología conocida de STPO y SDRC.

## **Motivos para la recomendación del PRAC**

Considerando lo siguiente:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento conforme al Artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para las vacunas del VPH.
- El PRAC tuvo en cuenta todos los datos presentados con respecto a una posible relación entre la vacunación frente al VPH y la aparición del síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO), incluidas las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización, la bibliografía médica publicada, los datos de Eudravigilance y los resultados del Grupo Asesor Científico (GAC) sobre vacunas, así como los datos presentados por los Estados miembros y la información facilitada por el público.
- El PRAC tuvo en cuenta el hecho de que el SDRC y el STPO se producen en la población general no vacunada y se han descrito en la bibliografía médica antes de la introducción de las vacunas del VPH.
- El PRAC consideró que el análisis del número observado frente al número previsto tuvo en cuenta diversas situaciones en cuanto a la infranotificación e incluyó informes que no cumplían plenamente los criterios diagnósticos de los síndromes. En los análisis, los índices de estos síndromes en niñas vacunadas concordaban con los índices previstos en estos grupos de edad.

- El PRAC también observó que muchos de los informes revisados de SPOT tenían rasgos en común con el síndrome de fatiga crónica (SFC). El PRAC consideró por lo tanto que los resultados de un amplio estudio publicado, que no mostró ninguna conexión entre la vacuna del VHC y el SFC, eran relevantes para esta revisión.

El Comité, habiendo considerado toda la información disponible, concluyó que las pruebas no respaldan una relación causal entre la vacunación contra el VPH y el SDRC y/o el STPO. El PRAC confirmó que la relación beneficio-riesgo de las vacunas del VPH (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 y Silgard) sigue siendo favorable y recomienda mantener la autorización de comercialización.

#### **Dictamen del CHMP**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.

El CHMP tomó nota de las recomendaciones que el PRAC había hecho a los titulares de la autorización de comercialización en lo que se refiere a la monitorización en el futuro, y coincidió en la importancia de adoptar estrategias de búsqueda amplias para identificar posibles casos de SDRC y STPO, así como efectuar una comparación continua de los índices de notificación con la información disponible sobre la epidemiología conocida de SDRC y ATPO. En este sentido, el CHMP añadió que las comparaciones deberían tener en cuenta el hecho de que estos síndromes probablemente se conocen cada vez más, para garantizar una interpretación adecuada de los nuevos datos.

#### ***Conclusiones generales***

De acuerdo con lo arriba expuesto, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de las vacunas del VPH (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 y Silgard) sigue siendo favorable y recomienda mantener la autorización de comercialización.