

Anexa

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Vaccinurile împotriva papilomavirusului uman (HPV) au fost autorizate în Uniunea Europeană din 2006 pentru prevenirea cancerului de col uterin și a diverse alte tipuri de cancer cauzate de infecția cu HPV. Monitorizarea de rutină a raportărilor reacțiilor adverse suspectate a generat întrebări privind potențiala asociere dintre utilizarea vaccinurilor și două sindroame în special, cunoscute sub denumirile de sindrom dureros regional complex (*complex regional pain syndrome*, CRPS) și sindrom de tahicardie posturală ortostatică (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS). În trecut, aceste sindroame au făcut obiectul unei evaluări repetate de către PRAC.

Astfel, la 9 iulie 2015, ca urmare a datelor de farmacovigilență, Comisia Europeană a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentului (CE) nr. 726/2004 și a solicitat EMA să evalueze aceste motive de îngrijorare.

PRAC a solicitat de la titularii autorizațiilor de introducere pe piață date și analize cu privire la CRPS și POTS, provenite din studii clinice și din datele de siguranță ulterioare introducerii pe piață și a luat în considerare analize din literatura de specialitate, date provenite din Eudravigilance, raportări prezentate de statele membre, inclusiv Danemarca, precum și informații din Japonia și informații transmise voluntar de public. S-a solicitat asistența Grupului științific consultativ (GSC) în domeniul vaccinurilor; la experiența acestui grup s-a adăugat cea a unor experți europeni în domeniul respectivelor sindroame, precum și în cel al neurologiei, al cardiologiei și al farmacoepidemiologiei.

CRPS

CRPS se definește ca durere continuă disproporționată în raport cu evenimentul declanșator și se poate asocia cu semne și simptome de dizautonomie, fiind de obicei limitat la nivelul unui singur membru. CRPS intervine de obicei în urma unui episod traumatic, de exemplu fractura articulației mâinii sau chirurgia sindromului de tunel carpian ori imobilizarea unui membru. Este dificil să se definească debutul simptomelor CRPS deoarece, de obicei, sindromul este diagnosticat abia din momentul în care ar fi trebuit să se producă recuperarea după traumatismul declanșator și, de regulă, este depistat doar mai târziu, în rândul persoanelor la care durerea continuă ulterior. Estimările disponibile sugerează că anual, la nivelul populației generale, aproximativ 150 de fete și femei tinere dintr-un milion, cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani, pot dezvolta CRPS.

În analiza datelor provenite din studiile clinice au fost incluși în total 60 594 de subiecți pentru vaccinarea cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 și 42 047 de subiecți pentru vaccinarea cu Cervarix. Nu s-au identificat cazuri în cohorte la care s-a administrat Cervarix și vaccinul comparator. Incidența CRPS în cadrul studiilor clinice cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 a fost sub 1 caz la 10 000 persoane-ani, fiind comparabilă în cohorte tratate cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 și în cele corespunzătoare în care s-a administrat placebo.

S-au efectuat analize ale numărului de raportări spontane observate comparativ cu numărul de raportări spontane anticipate, acoperind o gamă largă de situații posibile referitoare la subraportare (raportare de la 1 la 100 %) și incluzând rapoarte care nu au corespuns integral criteriilor de diagnosticare a sindromului.

În general, comparațiile între numărul raportărilor spontane observate și cel al raportărilor spontane anticipate nu sugerează o incidență crescută a CRPS în legătură cu vaccinurile împotriva HPV.

În plus, analiza detaliată a rapoartelor privind CRPS nu a indicat un tipar coerent privind timpul de debut în urma vaccinării sau privind caracteristicile clinice.

De asemenea, GSC a concluzionat că majoritatea rapoartelor privind CRPS analizate nu par să îndeplinească criteriile consacrate de diagnosticare a CRPS.

În general, datele disponibile nu susțin o relație cauzală între vaccinurile împotriva HPV și CRPS.

POTS

POTS este un sindrom sistemic cunoscut de multă vreme sub diferite denumiri și care nu este încă suficient înțeles. Estimările disponibile sugerează că, anual, cel puțin 150 de fete și femei tinere dintr-un milion pot dezvolta POTS. Pacienții cu POTS prezintă de obicei tahicardie persistentă mai mult de 10 minute după ridicarea în picioare, precum și o creștere a ritmului cardiac până la peste 120 bpm sau cu ≥ 30 bpm, iar la copii și tineri sub vârsta de 19 ani, cu ≥ 40 bpm, fără hipotensiune arterială. Diagnosticarea POTS nu se poate baza doar pe aceste criterii; alte simptome (de exemplu, sincopă, oboseală, cefalee, senzație de amețeală, diaforeză, tremor, palpitații, intoleranță la exerciții fizice, lipotimie la statul în picioare) variază în funcție de pacienți și sunt nespecifice.

În analiza datelor provenite din studiile clinice au fost incluși în total 60 594 de subiecți pentru vaccinarea cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 și 42 047 de subiecți pentru vaccinarea cu Cervarix. Nu s-au identificat cazuri în cohortele la care s-a administrat Cervarix și vaccinul comparator. Incidența POTS în cadrul studiilor clinice cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 a fost sub 1 caz la 10 000 persoane-ani, fiind comparabilă în cohortele tratate cu Gardasil/Silgard și Gardasil 9 și în cele corespunzătoare în care s-a administrat placebo.

În general, comparațiile între numărul raportărilor spontane observate și cel al raportărilor spontane anticipate, cu aceleași situații posibile ca cele descrise mai sus pentru CRPS, nu sugerează o incidență crescută a POTS în legătură cu vaccinurile împotriva HPV.

În plus, analiza detaliată a rapoartelor nu a indicat un tipar coerent privind timpul de debut în urma vaccinării sau privind caracteristicile clinice.

Marea majoritate a rapoartelor privind POTS au provenit de la un centru din Danemarca (Brinth *et al*, 2015)¹. Acest centru a publicat recent mai multe informații privind rapoartele respective, sugerând că unele dintre aceste persoane sufereau, probabil, de sindrom de oboseală cronică (SOC). Acest lucru este în concordanță cu concluziile GSC, anume că majoritatea rapoartelor privind POTS analizate ar putea să corespundă mai bine definiției SOC sau, cel puțin, să includă anumite caracteristici ale SOC.

Un studiu realizat de Donegan și colegii (2013)², care a folosit modelul de studiu cu serii de cazuri autocontrolate (evitând astfel problema diagnosticului diferențiat la persoanele vaccinate și nevaccinate), a evaluat diagnostice de SOC și trimeri ale medicilor generaliști pentru identificarea simptomelor încă nediagnosticate de oboseală cronică și epuizare, precum și diagnostice de fibromialgie, sindrom postviral și neurastenii. Studiul nu a identificat nicio asociere între vaccinul împotriva HPV și vreuna dintre afecțiunile studiate.

În general, datele disponibile nu susțin o relație cauzală între vaccinurile împotriva HPV și POTS.

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus (Intoleranța ortostatică și sindromul de tahicardie posturală ca reacții adverse suspectate ale vaccinării împotriva papilomavirusului uman); *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 (Vaccinul bivalent împotriva papilomavirusului uman și riscul de sindroame ale oboselii la fete în Regatul Unit); *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7.

Concluziile PRAC

Aceste vaccinuri au fost administrate deja la peste 80 de milioane de fete și femei din întreaga lume, iar în unele țări din Europa au fost administrate la 90 % dintre persoanele din grupa de vârstă cu recomandare de vaccinare. Se așteaptă ca utilizarea acestor vaccinuri să prevină numeroase cazuri de cancer de col uterin și diverse alte forme de cancer și afecțiuni cauzate de HPV.

Simptomele de CRPS și de POTS se pot suprapune peste cele ale altor afecțiuni, îngreunând diagnosticarea la populația generală și la persoanele vaccinate. Cu toate acestea, estimările disponibile sugerează că anual, la nivelul populației generale, pot dezvolta CRPS aproximativ 150 de fete și femei tinere cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani dintr-un milion, iar cel puțin 150 de fete și femei tinere dintr-un milion pot dezvolta POTS. Studiul nu a identificat nicio dovadă că ratele generale ale acestor sindroame la fetele vaccinate au fost diferite de ratele anticipate la aceste grupe de vârstă, chiar luând în considerație o posibilă subraportare. PRAC a observat că unele simptome ale acestor sindroame se pot suprapune peste cele ale sindromului de oboseală cronică (SOC, cunoscut și ca encefalomielită mialgică sau EM). Rezultatele unui amplu studiu² publicat nu au arătat nicio legătură între vaccinul împotriva HPV și SOC. Întrucât numeroase dintre rapoartele analizate în cadrul evaluării au prezentat caracteristici ale SOC, iar unii pacienți au fost diagnosticați atât cu POTS, cât și cu SOC, aceste rezultate au fost considerate relevante pentru evaluarea curentă.

Luând în considerare totalitatea informațiilor disponibile, PRAC a concluzionat că dovezile nu confirmă faptul că vaccinurile împotriva HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) cauzează CRPS sau POTS. Beneficiile vaccinelor împotriva HPV sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate.

Siguranța acestor vaccinuri trebuie monitorizată în continuare cu atenție. Acest lucru trebuie să includă monitorizarea raportărilor privind CRPS sau POTS pentru a determina caracteristicile clinice relevante, pentru a identifica posibile cazuri de POTS și CRPS pe baza unor strategii de căutare ample, inclusiv a informațiilor detaliate privind rezultatele, și pentru a compara ratele raportate cu informațiile disponibile privind epidemiologia cunoscută a POTS și CRPS.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a examinat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru vaccinurile împotriva HPV.
- PRAC a analizat toate datele prezentate cu privire la o potențială asociere între vaccinarea împotriva HPV și incidența sindromului dureros regional complex (CRPS) și a sindromului de tahicardie posturală ortostatică (POTS). Printre acestea s-au numărat răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, literatura de specialitate publicată, datele din Eudravigilance și rezultatele Grupului științific consultativ (GCS) privind vaccinurile, precum și datele transmise de statele membre și informațiile transmise de public.
- PRAC a luat notă de faptul că CRPS și POTS apar la populația generală nevaccinată și au fost descrise în literatura medicală înainte de introducerea vaccinelor împotriva HPV.
- PRAC a considerat că analizele raportărilor observate comparativ cu cele anticipate au luat în considerare o gamă largă de situații posibile privind subraportarea și au inclus raportări care nu corespund integral criteriilor de diagnosticare a acestor sindroame. În general, în cadrul analizelor respective, ratele acestor sindroame la fetele vaccinate au fost în concordanță cu ratele anticipate pentru aceste grupe de vârstă.

- De asemenea, PRAC a observat că numeroase dintre raportările analizate referitoare la POTS au prezentat caracteristici comune cu sindromul de oboseală cronică (SOC). Prin urmare, PRAC a considerat ca fiind relevante pentru evaluarea curentă rezultatele unui studiu de amploare publicat care nu a arătat nicio legătură între vaccinul împotriva HPV și SOC.

Luând în considerare toate informațiile disponibile, comitetul a concluzionat că dovezile nu susțin o relație cauzală între vaccinarea împotriva HPV și CRPS și/sau POTS. PRAC a confirmat că raportul beneficiu-risc al vaccinurilor împotriva HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 și Silgard) rămâne favorabil și recomandă menținerea autorizațiilor de introducere pe piață.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

CHMP a luat notă de recomandările făcute de PRAC titularilor autorizațiilor de introducere pe piață în ceea ce privește monitorizarea viitoare. S-a convenit că sunt importante utilizarea unor strategii ample de căutare pentru identificarea posibilelor cazuri de CRPS și POTS și compararea continuă a ratelor de raportare cu informațiile disponibile privind epidemiologia cunoscută a CRPS și POTS. În această privință, CHMP a observat că respectivele comparații trebuie să țină seama de posibila creștere a gradului de sensibilizare cu privire la aceste sindroame, pentru a se asigura interpretarea corespunzătoare a datelor obținute.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al vaccinurilor împotriva HPV (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 și Silgard) rămâne favorabil și, prin urmare, recomandă menținerea autorizațiilor de introducere pe piață.