



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Εμβόλια κατά του HPV: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) επιβεβαιώνει ότι τα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί δεν αποδεικνύουν ότι τα εμβόλια προκαλούν CRPS ή POTS

Οι αναφορές μετά τον εμβολιασμό κατά του HPV συμφωνούν με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα

Στις 19 Νοεμβρίου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση των στοιχείων που συγκεντρώθηκαν από τις αναφορές σχετικά με δύο σύνδρομα, το σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS) και το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS) σε νεαρές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν εμβόλια κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Τα εμβόλια αυτά χορηγούνται για την προστασία των γυναικών από τον καρκίνο του τραχήλου και άλλους τύπους καρκίνου που σχετίζονται με τον ιό HPV, καθώς και από προκαρκινικές παθήσεις. Σε συμφωνία με τις αρχικές του συστάσεις, ο EMA επιβεβαιώνει ότι τα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί δεν αποδεικνύουν καμία αιτιακή σχέση μεταξύ των εμβολίων (Cervarix, Gardasil/Silgard και Gardasil 9) και της ανάπτυξης του συνδρόμου CRPS ή POTS. Επομένως, δεν υπάρχει λόγος αλλαγής του τρόπου χρήσης των εμβολίων ή τροποποίησης των τρεχουσών πληροφοριών του προϊόντος.

Το σύνδρομο CRPS είναι ένα σύνδρομο χρόνιου πόνου που επηρεάζει τα άκρα, ενώ το σύνδρομο POTS είναι μια πάθηση κατά την οποία εκδηλώνεται μη φυσιολογική αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε καθιστή ή όρθια θέση, σε συνδυασμό με συμπτώματα όπως ζάλη, λιποθυμία και αδυναμία, καθώς επίσης και κεφαλαλγία, άλγος, ναυτία και κόπωση. Σε ορισμένους ασθενείς τα σύνδρομα αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής. Διαπιστώθηκε ότι τα σύνδρομα εκδηλώνονται στον γενικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων, ανεξαρτήτως εμβολιασμού.

Τα συμπτώματα των συνδρόμων CRPS και POTS ενδέχεται να επικαλύπτονται από άλλες παθήσεις, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στα εμβολιασμένα άτομα. Ωστόσο, οι διαθέσιμες εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι, στον γενικό πληθυσμό, περίπου 150 κορίτσια και νεαρές γυναίκες ανά εκατομμύριο, ηλικίας 10 έως 19 ετών, ενδέχεται να εκδηλώσουν το σύνδρομο CRPS ετησίως, ενώ τουλάχιστον 150 κορίτσια και νεαρές γυναίκες ανά εκατομμύριο ενδέχεται να εκδηλώσουν το σύνδρομο POTS ετησίως. Κατά την επανεξέταση δεν βρέθηκαν στοιχεία που να καταδεικνύουν ότι η συνολική εκδήλωση αυτών των συνδρόμων σε εμβολιασμένα κορίτσια διαφέρει από την αναμενόμενη εκδήλωση στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, λαμβάνοντας υπόψη ακόμη και τα πιθανά περιστατικά που δεν έχουν αναφερθεί. Κατά την επανεξέταση επισημάνθηκε ότι ορισμένα συμπτώματα των συνδρόμων CRPS και POTS ενδέχεται να επικαλύπτονται από το σύνδρομο χρόνιας



κόπωσης (CFS, γνωστό και ως μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα ή ME). Πολλές αναφορές που λήφθηκαν υπόψη κατά την επανεξέταση περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά του συνδρόμου CFS και σε ορισμένους ασθενείς διαγνώστηκε τόσο σύνδρομο POTS όσο και σύνδρομο CFS. Για τον λόγο αυτό, τα αποτελέσματα μιας δημοσιευμένης μελέτης μεγάλης κλίμακας που δεν κατέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου κατά του HPV και του συνδρόμου CFS ήταν ιδιαίτερα συναφή.

Στην επανεξέταση που διεξήγαγε ο Οργανισμός συμπεριλήφθηκαν δημοσιευμένες έρευνες, δεδομένα από κλινικές δοκιμές και αναφορές πιθανολογούμενων παρενεργειών από ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και δεδομένα που παρασχέθηκαν από τα κράτη μέλη. Υπεύθυνη για την αρχική επανεξέταση ήταν η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Οργανισμού. Για τη διαμόρφωση των συστάσεων, η επιτροπή συμβουλευτήκε επίσης μια ομάδα κορυφαίων ειδικών στον τομέα και έλαβε υπόψη λεπτομερείς πληροφορίες που συγκέντρωσε από διάφορες ομάδες ασθενών, οι οποίοι επίσης τόνισαν την πιθανή επίδραση των συνδρόμων αυτών στους ασθενείς και τις οικογένειές τους.

Τα ευρήματα της επιτροπής PRAC προωθήθηκαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού, μαζί με περαιτέρω πληροφορίες από τις ομάδες ασθενών. Η επιτροπή CHMP κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν αποδεικνύουν την πρόκληση των συνδρόμων CRPS και POTS από τα εμβόλια κατά του HPV. Για τον λόγο αυτό, δεν συνέστησε καμία αλλαγή στους όρους χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή στις πληροφορίες προϊόντος για τα συγκεκριμένα φάρμακα.

Από την επανεξέταση των στοιχείων διαπιστώθηκε ότι, επί του παρόντος, έχουν εμβολιαστεί παγκοσμίως περισσότερα από 80 εκατομμύρια κορίτσια και γυναίκες και, σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, τα εμβόλια χορηγήθηκαν στο 90% της ηλικιακής ομάδας στην οποία συστήθηκε εμβολιασμός. Η χρήση αυτών των εμβολίων αναμένεται να συμβάλει στην πρόληψη πολλών περιστατικών καρκίνου του τραχήλου (καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος ευθύνεται για περισσότερους από 20 000 θανάτους στην Ευρώπη ετησίως) και διαφόρων άλλων τύπων καρκίνου και παθήσεων που προκαλούνται από τον ιό HPV. Επομένως, τα οφέλη των εμβολίων HPV συνεχίζουν να υπερτερούν έναντι των γνωστών παρενεργειών. Η ασφάλεια αυτών των εμβολίων, όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα, θα συνεχίσει να παρακολουθείται προσεκτικά, ενώ θα λαμβάνονται υπόψη τυχόν νέα στοιχεία παρενεργειών που ενδεχομένως να προκύψουν μελλοντικά.

Η θέση της CHMP υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία την ενέκρινε και εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση. Η έκθεση αξιολόγησης που περιλαμβάνει τα στοιχεία που υποστηρίζουν τα αποτελέσματα της επανεξέτασης του Οργανισμού διατίθενται στην ιστοσελίδα του EMA.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Ο ιός HPV (ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων) αποτελεί την κύρια αιτία του καρκίνου του τραχήλου (του τραχήλου της μήτρας) και ορισμένων άλλων τύπων καρκίνου, καθώς και άλλων παθήσεων, όπως γεννητικών ακροχορδώνων. Τα εμβόλια κατά του HPV αναμένεται να συμβάλουν στην πρόληψη πολλών περιστατικών τέτοιου είδους παθήσεων.
- Υπάρχουν αναφορές δύο συνδρόμων, του συνδρόμου CRPS και του συνδρόμου POTS, σε κορίτσια στα οποία χορηγήθηκαν εμβόλια κατά του HPV. Το σύνδρομο CRPS δημιουργεί μακροχρόνιο πόνο που επηρεάζει τα άκρα, ενώ το σύνδρομο POTS σχετίζεται με την αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε όρθια θέση, σε συνδυασμό με διάφορα συμπτώματα, όπως ζάλη, αδυναμία, πόνος, αίσθημα αδιαθεσίας και κόπωση. Διαπιστώθηκε ότι σε ορισμένα κορίτσια που προσβλήθηκαν από αυτά τα

σύνδρομο τα συμπτώματα μπορεί να είναι μακροχρόνια και να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής.

- Η διάγνωση των συνδρόμων CRPS και POTS είναι δύσκολη. Τα σύνδρομα αυτά έχουν αναφερθεί στον γενικό πληθυσμό πριν από τη διάθεση των εμβολίων κατά του HPV. Τα συμπτώματα συχνά επικαλύπτονται από άλλες παθήσεις, όπως το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης.
- Από την προσεκτική επανεξέταση των διαθέσιμων στοιχείων προέκυψε το συμπέρασμα ότι η εκδήλωση των συνδρόμων CRPS και POTS σε εμβολιασμένα κορίτσια δεν είναι συχνότερη από την αναμενόμενη εκδήλωση σε κορίτσια του γενικού πληθυσμού (περίπου 150 περιστατικά CRPS και τουλάχιστον 150 περιστατικά POTS ανά εκατομμύριο ετησίως), ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα εμβόλια μπορούν να ενεργοποιήσουν αυτά τα συμπτώματα. Κατά την επανεξέταση λήφθηκαν υπόψη περιστατικά που δεν αναφέρθηκαν ως CRPS και POTS, τα οποία περιελάμβαναν, ωστόσο, σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά αυτών των παθήσεων.
- Για τον λόγο αυτό, δεν υπάρχουν συστάσεις για την αλλαγή του τρόπου χρήσης των εμβολίων και δεν έχουν εφαρμοστεί αλλαγές στις πληροφορίες συνταγογράφησης αυτών των εμβολίων.
- Οι ασθενείς ή οι οικογένειες που έχουν οποιονδήποτε προβληματισμό πρέπει να συμβουλευτούν τον επαγγελματία του τομέα της υγείας που τους παρακολουθεί.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η συνήθης παρακολούθηση των αναφορών των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων έχει εγείρει ερωτήματα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των εμβολίων κατά του HPV και των δύο συνδρόμων, του συνδρόμου CRPS και του συνδρόμου POTS.
- Το σύνδρομο CRPS (σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου) ορίζεται ως συνεχής πόνος δυσανάλογος ως προς το προκαλούμενο συμβάν (συνήθως ένα επεισόδιο τραύματος ή ακινητοποίησης άκρου) και σχετίζεται με αισθητηριακές, ιδρωτοκινητικές, κινητικές και δυστροφικές αλλαγές. Συνήθως περιορίζεται σε ένα μεμονωμένο άκρο.
- Οι ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο POTS (σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας) εκδηλώνουν συνήθως μη φυσιολογικές αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό σε όρθια θέση, χωρίς ορθοστατική υπόταση. Συνοδεύονται από συμπτώματα (π.χ. αίσθημα σκοτοδίνης, συγκοπή, αδυναμία, κεφαλαλγίες, χρόνιους πόνους, γαστρεντερικά συμπτώματα και κόπωση) που διαφέρουν μεταξύ των ασθενών.
- Τα συμπτώματα, ιδιαίτερα του συνδρόμου POTS, ενδέχεται να επικαλύπτονται από άλλες παθήσεις, όπως το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, και ενδέχεται στους ασθενείς να διαγνωστεί τόσο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης όσο και σύνδρομο POTS.
- Οι διαθέσιμες εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι στον γενικό πληθυσμό περίπου 150 κορίτσια και νεαρές γυναίκες ανά εκατομμύριο, ηλικίας 10 έως 19 ετών, ενδέχεται να εκδηλώσουν το σύνδρομο CRPS ετησίως, ενώ τουλάχιστον 150 κορίτσια και νεαρές γυναίκες ανά εκατομμύριο ενδέχεται να εκδηλώσουν το σύνδρομο POTS ετησίως.
- Κατά την επανεξέταση δεν βρέθηκαν στοιχεία που να καταδεικνύουν ότι η γενική εκδήλωση αυτών των συνδρόμων σε εμβολιασμένα κορίτσια διαφέρει από την αναμενόμενη εκδήλωση στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, λαμβάνοντας υπόψη ακόμη και διάφορα πιθανά περιστατικά που δεν έχουν αναφερθεί, καθώς και αναφορές που δεν ικανοποιούν πλήρως τα διαγνωστικά κριτήρια για αυτά τα σύνδρομα. Δεδομένου του γεγονότος ότι πολλές αναφορές περιλαμβάνουν

χαρακτηριστικά του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης, τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν, στα οποία περιλαμβάνεται μια δημοσιευμένη μελέτη μεγάλης κλίμακας¹ που δεν κατέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης και των εμβολίων κατά του HPV, θεωρήθηκαν επίσης συναφή.

- Επομένως, δεν υπάρχουν συστάσεις για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος ή για την αλλαγή του τρόπου χρήσης των εμβολίων κατά του HPV. Τα οφέλη των εμβολίων κατά του HPV συνεχίζουν να υπερτερούν έναντι των κινδύνων που αυτά ενέχουν. Η χρήση αυτών των εμβολίων αναμένεται να συμβάλει στην πρόληψη πολλών περιστατικών καρκίνου του τραχήλου, καθώς και διαφόρων άλλων τύπων καρκίνου και παθήσεων που προκαλούνται από τον ιό HPV.

Οι παραπάνω συστάσεις βασίζονται σε αναλύσεις κλινικών δοκιμών και δεδομένων μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων στην αγορά και περιελάμβαναν την επανεξέταση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, αυθόρμητων αναφορών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, αναφορών που υποβλήθηκαν από κράτη μέλη, καθώς και πληροφοριών από άλλες χώρες και πληροφοριών που υποβλήθηκαν εθελοντικά από το κοινό. Επίσης, ο Οργανισμός συμβουλευτήκε μια ομάδα ειδικών σε αυτά τα σύνδρομα και ειδικών στη νευρολογία, την καρδιολογία και τη φαρμακοεπιδημιολογία.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα εμβόλια κατά του HPV είναι διαθέσιμα στην Ευρωπαϊκή Ένωση με τις επωνυμίες Gardasil/Silgard, Gardasil 9 και Cervarix. Το Gardasil έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον Σεπτέμβριο του 2006 και έχει εγκριθεί για χρήση σε άντρες και γυναίκες για την πρόληψη προκαρκινικών όγκων και καρκίνων του τραχήλου και του πρωκτού, καθώς και των γεννητικών ακροχορδώνων. Περιέχει αντιγόνα (πρωτεΐνες που συμβάλλουν στην παραγωγή αντισωμάτων) έναντι 4 τύπων του ιού HPV (των τύπων 6, 11, 16 και 18). Το Gardasil 9 (εγκρίθηκε τον Ιούνιο του 2015) χρησιμοποιείται με παρόμοιο τρόπο, αλλά περιέχει αντιγόνα για 9 τύπους του ιού (για τους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58). Το Cervarix έχει εγκριθεί από τον Σεπτέμβριο του 2007 για χρήση σε γυναίκες και κορίτσια, για την προστασία έναντι προκαρκινικών όγκων και καρκίνου του τραχήλου, καθώς και έναντι του καρκίνου στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Περιέχει αντιγόνα για τους τύπους 16 και 18 του ιού. Μετά την έγκρισή τους, τα εμβόλια έχουν εισαχθεί στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού σε πολλές χώρες. Εκτιμάται ότι περισσότερα από 63 εκατομμύρια κορίτσια και γυναίκες έχουν εμβολιαστεί παγκοσμίως με Gardasil/Silgard, ενώ περισσότερα από 19 εκατομμύρια έχουν εμβολιαστεί με Cervarix.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των εμβολίων κατά του HPV ξεκίνησε στις 9 Ιουλίου 2015 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή κατόπιν αιτήματος της Δανίας, υπό το Άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), επιτροπή αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Το τελικό στάδιο της

¹ Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

διαδικασίας επανεξέτασης ήταν η επιψήφιση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μιας νομικά δεσμευτικής απόφασης ισχύουσας σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ στις 12/01/2016.

Για επικοινωνία με τον εκπρόσωπο Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Ηλ.ταχ.: press@ema.europa.eu