



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016  
EMA/788882/2015

## Vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV): agentura EMA potvrzuje, že průkazní údaje nepodporují domněnku, že tyto vakcíny jsou příčinou algodystrofického syndromu (KRBS) či syndromu posturální ortostatické tachykardie (POTS)

Hlášení po očkování proti HPV jsou ve shodě s tím, co lze v této věkové skupině očekávat.

Dne 19. listopadu dokončila agentura EMA svůj přezkum průkazních údajů vztahujících se k hlášenému výskytu dvou syndromů, algodystrofického syndromu (známého též jako Sudeckův syndrom či komplexní regionální bolestivý syndrom, KRBS) a syndromu posturální ortostatické tachykardie (POTS) u mladých žen, které byly očkovány vakcínami proti lidskému papilomaviru (HPV). Tyto vakcíny se podávají k prevenci rakoviny děložního čípku a jiných druhů rakoviny a prekancerózních onemocnění souvisejících s HPV. Agentura EMA ve shodě se svými počátečními doporučeními potvrdila, že průkazní údaje nedokládají kauzální spojitost mezi vakcínami (přípravky Cervarix, Gardasil/Silgard a Gardasil 9) a vznikem syndromů KRBS či POTS. Není proto důvod měnit způsob užívání těchto vakcín či upravovat stávající informace o těchto léčivých přípravcích.

KRBS je chronický bolestivý syndrom postihující končetiny, POTS je stav, kdy dochází k abnormálnímu zvýšení srdeční frekvence, pokud pacient sedí nebo se postaví, přičemž se přidružují ještě další příznaky, jako jsou závratě, mdloby a pocit slabosti a dále též bolest hlavy či jiných částí těla, nauzea (pocit nevolnosti) a únava. U některých pacientů mají tyto syndromy závažný negativní vliv na kvalitu života. Platí názor, že tyto syndromy se vyskytují v obecné populaci včetně dospívajících, a to bez ohledu na očkování.

Příznaky syndromů KRBS a POTS se mohou překrývat s příznaky jiných onemocnění, což ztěžuje diagnostiku jak u obecné populace, tak u očkováných jedinců. Dostupné odhady však naznačují, že v obecné populaci může dojít každý rok k rozvoji syndromu KRBS asi tak u 150 dívek a mladých žen z milionu ve věku 10 až 19 let a k rozvoji syndromu POTS u nejméně 150 dívek a mladých žen z milionu. Přezkum neodhalil žádné důkazy, že by se celková míra výskytu těchto syndromů u očkováných dívek lišila od očekávané míry u těchto věkových skupin, a to i vezme-li se v potaz možné nedostatečné hlášení. Přezkum konstatoval, že některé příznaky syndromů KRBS a POTS se mohou překrývat s příznaky chronického únavového syndromu (CFS; známý též pod názvem myalgická encefalomyelitida, ME). V řadě hlášení, která byla posuzována v rámci přezkumu, se objevovaly známky chronického únavového syndromu a některé pacientky měly obě diagnózy: syndrom POTS i



syndrom CFS. Velmi významné byly proto výsledky jedné rozsáhlé uveřejněné studie, z nichž vyplývalo, že mezi vakcínou proti HPV a CFS není žádná spojitost.

Agentura ve svém přezkumu vycházela z uveřejněných výsledků výzkumů, údajů z klinických studií a hlášení podezření pacientů a zdravotnických pracovníků na nežádoucí účinky, jakož i z údajů poskytnutých členskými státy. Za výchozí přezkum byl odpovědný Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA. Během přípravy svých doporučení vedl také konzultace se skupinou předních odborníků v této oblasti a přihlížel k podrobným informacím od několika skupin pacientů, které rovněž zdůrazňovaly, jaký dopad mohou mít tyto syndromy na pacienty a jejich rodiny.

Svá zjištění spolu s dalšími zprávami od různých skupin pacientů předal výbor PRAC agenturnímu Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Výbor CHMP souhlasil se závěrem, že dostupné průkazní údaje nepodporují domněnku, že syndromy KRBS a POTS jsou způsobovány vakcínami proti HPV. Nedoporučil proto žádné změny v podmínkách registrace či informacích o těchto léčivých přípravcích.

Přezkum konstatoval, že v současné době již bylo těmito vakcínami očkováno více než 80 milionů dívek a žen na celém světě a v některých evropských zemích byly tyto vakcíny podány 90 % z věkové skupiny doporučené k vakcinaci. Předpokládá se, že díky podávání těchto vakcín se v mnoha případech daří předcházet vzniku rakoviny děložního čípku (rakoviny děložního hrdla, která je v Evropě každoročně příčinou 20 000 úmrtí) a různých jiných druhů rakoviny a onemocnění způsobovaných HPV. Vakcíny proti HPV mají proto i nadále přínosy, které převažují nad známými nežádoucími účinky. Stejně jako u všech léčivých přípravků bude bezpečnost těchto vakcín i nadále pečlivě monitorována a zváženy budou veškeré nové dostupné údaje, které by mohly prokazovat jejich nežádoucí účinky.

Stanovisko výboru CHMP bylo zasláno Evropské komisi, která ho schválila a vydala konečné právně závazné rozhodnutí. Zpráva o hodnocení obsahující průkazní údaje, o něž se agentura ve svém přezkumu opírá, je dostupná na internetové stránce agentury EMA.

### **Informace pro pacienty**

- HPV (lidský papilomavir) je hlavní příčinou rakoviny děložního čípku (hrdla děložního) a některých jiných druhů rakoviny a onemocnění, jako jsou například genitální bradavice. Předpokládá se, že vzniku těchto onemocnění se v mnoha případech daří předcházet právě díky podávání těchto vakcín.
- U dívek, kterým byly podány vakcíny proti HPV, byl hlášen výskyt dvou syndromů, KRBS a POTS. Syndrom KRBS způsobuje dlouhodobé bolesti v končetinách, syndrom POTS je spojován se zvýšením srdeční frekvence, k němuž dochází ve chvíli, kdy se pacientka postaví, a s různými dalšími příznaky, mezi něž patří závratě, pocit slabosti, bolesti, nevolnost a únava. Platí názor, že u některých dívek mohou být tyto syndromy dlouhodobé a mohou mít závažné negativní dopady na kvalitu jejich života.
- Syndromy KRBS a POTS jsou obtížně diagnostikovatelné. Jejich výskyt v obecné populaci byl hlášen ještě předtím, než začaly být dostupné vakcíny proti HPV. Příznaky těchto syndromů se často překrývají s příznaky jiných onemocnění či stavů, jako je chronický únavový syndrom.
- Na základě pečlivého přezkumu, který přihlížel ke všem známým průkazním údajům, se dospělo k závěru, že výskyt syndromů KRBS a POTS u očkovaných dívek není častější, než jaký lze očekávat u dívek v obecné populaci (každoročně přibližně 150 případů syndromu KRBS a nejméně 150 případů syndromu POTS z milionu), a že neexistují žádné údaje, které by prokazovaly, že vznik těchto syndromů vyvolávají uvedené vakcíny. Přezkum bral v úvahu případy, které nebyly

hlášeny jako případy syndromů KRBS a POTS, avšak objevovaly se při nich známky a příznaky, které jsou pro tyto stavy příznačné.

- Nebyla proto vydána žádná doporučení, která by navrhovala měnit způsob podávání těchto vakcín, a beze změn zůstaly i informace o jejich předepisování.
- V případě jakýchkoli obav by se pacientky či jejich rodiny měly obrátit na příslušné zdravotnické pracovníky.

### **Informace pro zdravotnické pracovníky**

- Rutinní dohled nad hlášenými případy podezření na nežádoucí účinky vyvolal otázky týkající se možné spojitosti mezi podáváním vakcín proti HPV a dvěma syndromy: KRBS a POTS.
- Syndrom KRBS (komplexní regionální bolestivý syndrom) je definován jako přetrvávající bolest, která je nepřiměřená vyvolávajícímu podnětu (typicky jde o traumatickou epizodu či znehybnění končetiny) a je spojena se senzoryckými, sudomotorickými, motorickými a dystrofickými změnami. Postižena bývá obvykle jen jedna končetina.
- Pacienti se syndromem POTS (syndrom posturální ortostatické tachykardie) typicky vykazují abnormální zvyšování srdeční frekvence, k němuž dochází ve chvíli, kdy se postaví, bez ortostatické hypotenze. Spolu s tím se u nich objevují příznaky (například točení hlavy, synkopy, pocit slabosti, bolesti hlavy, chronické bolesti, gastrointestinální příznaky a únava), které jsou u různých pacientů různé.
- Příznaky se zejména v případě syndromu POTS mohou překrývat s příznaky jiných onemocnění či stavů, jako je chronický únavový syndrom, přičemž pacienti mohou mít obě diagnózy: chronický únavový syndrom i syndrom POTS.
- Dostupné odhady naznačují, že v obecné populaci může dojít každý rok k rozvoji syndromu KRBS asi tak u 150 dívek a mladých žen z milionu ve věku 10 až 19 let a k rozvoji syndromu POTS u nejméně 150 dívek a mladých žen z milionu.
- V rámci přezkumu nebyly zjištěny žádné skutečnosti, které by prokazovaly, že celkový výskyt těchto syndromů u očkovaných dívek se liší od výskytu, který lze v těchto věkových skupinách předpokládat, a to i při zohlednění různých možností scénářů nedostatečného hlášení včetně možnosti, že hlášení zcela neodpovídá diagnostickým kritériím těchto syndromů. Vzhledem k tomu, že velké množství hlášení uvádí příznaky chronického únavového syndromu, jeví se jako relevantní rovněž údaje, jaké přináší rozsáhlá uveřejněná studie<sup>1</sup>, která neprokázala žádnou spojitost mezi chronickým únavovým syndromem a HPV.
- Nebyla proto vydána žádná doporučení, která by navrhovala úpravu informací o vakcínách proti HPV nebo změnu způsobu jejich podávání. Přínosy vakcín proti viru HPV i nadále převyšují jejich rizika. Očekává se, že použití těchto vakcín zabrání mnoha případům rakoviny děložního čípku a jiných druhů rakoviny a onemocnění způsobených virem HPV.

Výše uvedená doporučení se zakládají na analýzách údajů z klinických studií a údajů získaných po uvedení dotčených léčivých přípravků na trh, přičemž součástí jejich přípravy byla rovněž rešerše publikované literatury, spontánní hlášení o podezření na nežádoucí účinky, zprávy předložené

---

<sup>1</sup> Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK („Bivalentní vakcína proti lidskému papilomaviru a riziko únavových syndromů u dívek ve Spojeném království“). *Vaccine* 2013; 31: 4961–7.

členskými státy, informace z jiných zemí a dobrovolně podávané informace od veřejnosti. Agentura také konzultovala skupinu odborníků na tyto syndromy a odborníky z oborů neurologie, kardiologie a farmakoepidemiologie.

---

### **Více o léčivém přípravku**

Vakcíny proti HPV jsou v Evropské unii dostupné pod těmito názvy: Gardasil/Silgard, Gardasil 9 a Cervarix. Přípravek Gardasil je registrován od září 2006 a jeho používání je schváleno u mužů a žen k prevenci vzniku prekancerózních výrůstků, rakoviny děložního čípku a konečníku a genitálních bradavic. Obsahuje antigeny (bílkoviny, které pomáhají vytvářet protilátky) proti 4 typům lidského papilomaviru (typu 6, 11, 16 a 18). Přípravek Gardasil 9 (schválený v červnu 2015) se užívá podobným způsobem, obsahuje však antigeny proti 9 typům tohoto viru (typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58). Přípravek Cervarix je schválený od září 2007 a je určen pro ženy a dívky k prevenci vzniku prekancerózních lézí a rakoviny děložního čípku a v oblasti genitálií. Obsahuje antigeny proti viru typu 16 a 18. Tyto vakcíny se po svém schválení staly v řadě zemí součástí jejich národního imunizačního programu. Odhaduje se, že přípravkem Gardasil/Silgard bylo na celém světě očkováno více 63 milionů dívek a žen, přípravkem Cervarix více než 19 milionů.

### **Více o postupu**

Přezkum vakcín proti HPV zahájila Evropská komise dne 9. července 2015 na žádost Dánska v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Přezkoumání provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, a vydal soubor doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti všechny otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci konečné stanovisko agentury. Závěrečná fáze tohoto přezkumného postupu spočívala v tom, že Evropská komise přijala dne 12/01/2016 právně závazné rozhodnutí, které je platné pro všechny členské státy EU.

### **Kontakt na naši tiskovou mluvčí**

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)