



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Vaccinurile împotriva HPV: EMA confirmă faptul că dovezile existente nu sprijină ipoteza că acestea ar provoca CRPS sau POTS

Raportările după vaccinarea împotriva HPV sunt în concordanță cu ceea ce se așteaptă la această grupă de vârstă

La 19 noiembrie, EMA a încheiat evaluarea dovezilor care însoțesc raportările privind două sindroame, sindromul dureros regional complex (CRPS) și sindromul de tahicardie posturală ortostatică (POTS), la femeile tinere cărora li s-au administrat vaccinuri împotriva papilomavirusului uman (HPV). Aceste vaccinuri se administrează pentru prevenirea cancerului de col uterin și a altor forme de cancer și afecțiuni precanceroase asociate cu HPV. În concordanță cu recomandările inițiale, EMA a confirmat că dovezile existente nu susțin o legătură causală între vaccinuri (Cervarix, Gardasil/Silgard și Gardasil 9) și apariția CRPS sau POTS. Prin urmare, nu există nicio justificare pentru schimbarea modalității de utilizare a vaccinurilor sau pentru modificarea informațiilor curente referitoare la produs.

CRPS este un sindrom dureros cronic care afectează unul dintre membre, iar POTS este o afecțiune în care frecvența cardiacă crește în mod anormal la trecerea în poziția așezat sau la ridicarea în picioare, fiind însoțită de simptome ca amețelă, leșin și slăbiciune, precum și de dureri de cap, dureri, greață și oboseală. La unii pacienți, acestea pot afecta grav calitatea vieții. Este recunoscut faptul că sindroamele apar în populația generală, inclusiv la adolescenți, independent de vaccinare.

Simptomele de CRPS și de POTS se pot suprapune peste cele ale altor afecțiuni, îngreunând diagnosticarea atât în rândul populației generale, cât și la persoanele vaccinate. Totuși, estimările disponibile sugerează că, anual, în populația generală, pot dezvolta CRPS aproximativ 150 de fete și femei tinere dintr-un milion, cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani, iar cel puțin 150 de fete și femei tinere dintr-un milion pot dezvolta POTS. Evaluarea nu a identificat nicio dovadă că ratele generale de incidență ale acestor sindroame la fetele vaccinate ar diferi de incidența anticipată la respectivele grupe de vârstă, nici chiar luând în considerare o posibilă subraportare. Evaluarea a evidențiat faptul că unele simptome de CRPS și POTS se pot suprapune peste cele ale sindromului de oboseală cronică (SOC, numit și encefalomielită mialgică sau EM). Multe dintre raportările analizate în cadrul evaluării au prezentat caracteristici ale SOC, iar unii pacienți au fost diagnosticați atât cu POTS, cât și cu SOC. Prin urmare, au fost deosebit de relevante rezultatele unui amplu studiu publicat, care a demonstrat că nu există nicio legătură între SOC și vaccinul împotriva HPV.

Evaluarea agenției a inclus lucrări de cercetare publicate, date obținute din studii clinice și rapoartări ale efectelor secundare suspectate primite de la pacienți și de la profesioniști din domeniul sănătății,



precum și date prezentate de statele membre. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al agenției a fost însărcinat cu evaluarea inițială. Pentru adoptarea recomandărilor, comitetul a consultat și un grup de experți renumiți în domeniu și a ținut cont de informațiile detaliate primite de la o serie de grupuri de pacienți, care au evidențiat și impactul pe care aceste sindroame îl pot avea asupra pacienților și familiilor acestora.

Constatările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției, împreună cu noi observații primite de la grupurile de pacienți. CHMP a fost de acord că dovezile disponibile nu confirmă ipoteza că CRPS și POTS sunt cauzate de vaccinurile împotriva HPV. Prin urmare, nu a recomandat nicio modificare a termenilor autorizației de introducere pe piață și nici a informațiilor referitoare la produs pentru aceste medicamente.

În cadrul evaluării, s-a recunoscut faptul că 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 % din persoanele din grupa de vârstă cu recomandare de vaccinare. Se așteaptă ca utilizarea acestor vaccinuri să prevină numeroase cazuri de cancer de col uterin (care cauzează mai mult de 20 000 de decese anual în Europa), precum și diverse alte forme de cancer și afecțiuni cauzate de HPV. Prin urmare, beneficiile vaccinurilor împotriva HPV sunt în continuare mai mari decât efectele secundare cunoscute. Siguranța acestor vaccinuri, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor, va continua să fie monitorizată cu atenție și se va ține cont de orice noi dovezi disponibile privind efectele secundare.

Opinia CHMP a fost transmisă Comisiei Europene, care a aprobat-o și a emis o decizie obligatorie din punct de vedere juridic. Raportul de evaluare care conține dovezile în susținerea evaluării agenției este disponibil pe site-ul EMA.

Informații pentru pacienți

- HPV (papilomavirusul uman) reprezintă o cauză majoră a cancerului de col uterin și a altor forme de cancer, precum și a altor afecțiuni, de exemplu verucile genitale. Se preconizează că vaccinurile împotriva HPV vor preveni numeroase astfel de cazuri.
- Au existat raportări privind două sindroame, CRPS și POTS, la fetele cărora li s-au administrat vaccinuri împotriva HPV. CRPS provoacă durere de lungă durată, care afectează un singur membru, iar POTS este asociat cu creșterea frecvenței cardiace la ridicarea în picioare, alături de diferite alte simptome – printre care amețeală, slăbiciune, durere, greață și oboseală. Este recunoscut faptul că, la unele fete la care se manifestă, aceste sindroame pot fi de lungă durată și pot afecta grav calitatea vieții.
- CRPS și POTS sunt dificil de diagnosticat. Sindroamele au fost raportate în rândul populației generale și înainte ca vaccinurile împotriva HPV să fie disponibile. Adeseori, simptomele se suprapun peste cele ale altor afecțiuni, cum ar fi sindromul de oboseală cronică.
- O evaluare atentă, care a examinat dovezile disponibile, a concluzionat că frecvența CRPS și POTS la fetele vaccinate nu este mai mare decât frecvența anticipată la fete în cadrul populației generale (anual, aproximativ 150 de cazuri de CRPS la un milion și cel puțin 150 de cazuri de POTS la un milion) și că nu există nicio dovadă că vaccinurile pot declanșa aceste sindroame. Evaluarea a luat în considerare și cazuri care nu au fost raportate ca CRPS și POTS, dar ale căror semne și simptome sugerau prezența acestor afecțiuni.
- Prin urmare, nu există recomandări de modificare a modalității de utilizare a vaccinurilor și nu au fost efectuate modificări ale informațiilor de prescriere pentru aceste vaccinuri.

- Pacienții sau familiile acestora care au temeri de orice natură trebuie să consulte un profesionist din domeniul sănătății.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Monitorizarea de rutină a raportărilor reacțiilor adverse suspectate a generat întrebări privind potențiala asociere dintre utilizarea vaccinurilor împotriva HPV și două sindroame, CRPS și POTS.
- CRPS (sindromul dureros regional cronic) se definește ca durere continuă, disproporționată în raport cu evenimentul declanșator (de obicei, un episod traumatic sau de imobilizare a membrului) și se asociază cu modificări senzoriale, sudomotorii, motorii și distrofice. De obicei se limitează la nivelul unui singur membru.
- Pacienții cu POTS (sindromul de tahicardie posturală ortostatică) prezintă, în general, creșteri anormale ale frecvenței cardiace la ridicarea în picioare, fără hipotensiune ortostatică. Acestea sunt însoțite de simptome (de exemplu, senzație de amețeală, sincopă, slăbiciune, dureri de cap, dureri cronice, simptome gastrointestinale și oboseală) care diferă de la pacient la pacient.
- Simptomele, în special cele ale sindromului POTS, se pot suprapune peste cele ale altor afecțiuni, cum ar fi sindromul de oboseală cronică, pacienții putând fi diagnosticați atât cu sindrom de oboseală cronică, cât și cu POTS.
- Estimările disponibile sugerează că, anual, la nivelul populației generale, pot dezvolta CRPS aproximativ 150 de fete și femei tinere dintr-un milion, cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani, iar cel puțin 150 de fete și femei tinere dintr-un milion pot dezvolta POTS.
- Evaluarea nu a identificat nicio dovadă din care să reiasă că incidența generală a acestor sindroame la fetele vaccinate diferă de cea preconizată la respectivele grupe de vârstă, luând în considerare chiar și o varietate de posibile scenarii de subraportare, precum și raportările care nu îndeplineau în totalitate criteriile de diagnosticare a acestor sindroame. Având în vedere faptul că în multe raportări se constată caracteristici ale sindromului de oboseală cronică, s-au considerat relevante și alte dovezi, printre care cele reieșite dintr-un amplu studiu publicat¹, care a demonstrat că nu există nicio legătură între sindromul de oboseală cronică și vaccinurile împotriva HPV.
- Prin urmare, nu există recomandări pentru modificarea informațiilor referitoare la produs sau a modalității de utilizare a vaccinurilor împotriva HPV. Beneficiile vaccinurilor împotriva HPV sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate. Se așteaptă ca utilizarea acestor vaccinuri să prevină numeroase cazuri de cancer de col uterin, precum și diverse alte forme de cancer și afecțiuni cauzate de HPV.

Recomandările de mai sus se bazează pe analize ale studiilor clinice și ale datelor postautorizare și au inclus evaluarea literaturii de specialitate publicate, a raportărilor spontane privind efectele adverse suspectate, a raportărilor prezentate de statele membre, precum și a informațiilor din alte țări și a celor prezentate în mod voluntar de public. De asemenea, agenția a consultat un grup de experți în domeniul respectivelor sindroame, precum și în cel al neurologiei, al cardiologiei și al farmacoepidemiologiei.

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.

Informații suplimentare despre medicament

Vaccinurile împotriva HPV sunt disponibile în Uniunea Europeană sub denumirile Gardasil/Silgard, Gardasil 9 și Cervarix. Gardasil este autorizat din septembrie 2006, fiind aprobat pentru utilizarea la bărbați și femei pentru prevenirea leziunilor precanceroase și a cancerului de col uterin și anal, precum și a verucilor genitale. Acest vaccin conține antigeni (proteine care ajută la producerea de anticorpi) împotriva a 4 tipuri de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18). Gardasil 9 (aprobat în iunie 2015) se utilizează în mod similar, dar conține antigeni împotriva a 9 tipuri de virus (tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58). Cervarix este aprobat din septembrie 2007 pentru utilizarea la femei și la fete, pentru protejarea împotriva leziunilor precanceroase și a cancerului de col uterin și din zona genitală. Acesta conține antigeni împotriva tipurilor 16 și 18 ale virusului. În urma aprobării, vaccinurile au fost introduse în programele naționale de imunizare din multe țări. Se estimează că, la nivel mondial, peste 63 de milioane de fete și femei au fost vaccinate cu Gardasil/Silgard și peste 19 milioane cu Cervarix.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea vaccinurilor împotriva HPV a fost inițiată de Comisia Europeană la 9 iulie 2015, la solicitarea Danemarcei, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Evaluarea a fost realizată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru problemele referitoare la medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul final al agenției. Etapa finală a procedurii de evaluare a constat în adoptarea de către Comisia Europeană a unei decizii obligatorii din punct de vedere juridic, aplicabilă în toate statele membre ale UE, la data de 12.01.2016.

Contactați ofițerul de presă

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu