



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Vakcíny proti HPV: EMA potvrdzuje dôkazy, že vakcíny nespôsobujú syndrómy CRPS a POTS

Hlásenia po vakcinácii proti vírusu HPV zodpovedajú očakávaniami v tejto vekovej skupine

Dňa 19. novembra agentúra EMA dokončila preskúmanie dôkazov súvisiacich s hláseniami dvoch syndrómov, syndrómu komplexnej regionálnej bolesti (CRPS) a syndrómu posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS) u mladých žien, ktoré dostali vakcíny proti ľudskému papilomavírusu (HPV). Tieto vakcíny sa podávajú na ochranu pred cervikálnym karcinómom a inými karcinómami súvisiacimi s vírusom HPV a prekanceróznymi ochoreniami. Agentúra EMA v súlade s pôvodnými odporúčaniami potvrdila, že dôkazy nepodporujú príčinnú súvislosť medzi vakcínami (Cervarix, Gardasil/Silgard a Gardasil 9) a vznikom syndrómu CRPS alebo POTS. Preto netreba meniť spôsob, akým sa vakcíny používajú, alebo meniť aktuálne informácie o lieku.

Syndróm CRPS je syndróm chronickej bolesti postihujúci jednu končatinu, zatiaľ čo syndróm POTS je ochorenie, pri ktorom sa srdcová frekvencia abnormálne zvyšuje pri sedení alebo pri vstávaní, spolu s takými symptómami ako sú závraty, mdloby a slabosť, ako aj bolesť hlavy, chronické bolesti, nevoľnosť a únava. U niektorých pacientov tieto syndrómy môžu závažne ovplyvniť kvalitu života. Je známe, že tieto syndrómy sa vyskytujú v celkovej populácii vrátane dospievajúcich, bez ohľadu na vakcináciu.

Symptómy syndrómov CRPS a POTS sa môžu prekrývať s inými ochoreniami, čo sťažuje stanovenie diagnózy v celkovej populácii aj u vakcinovaných osôb. Z dostupných odhadov však vyplýva, že v celkovej populácii sa môže každoročne vyvinúť syndróm CRPS asi u 150 dievčat a mladých žien z milióna vo veku 10 – 19 rokov a syndróm POTS sa môže každoročne vyvinúť najmenej u 150 dievčat a mladých žien z milióna. Pri preskúmaní sa nezistili žiadne dôkazy, že celkový výskyt týchto syndrómov u vakcinovaných dievčat sa odlišuje od očakávaného výskytu v týchto vekových skupinách, aj keď sa vezme na vedomie možné nedostatočné ohlasovanie. V rámci preskúmania sa vzalo na vedomie, že niektoré symptómy syndrómov CRPS a POTS sa môžu prekrývať so syndrómom chronickej únavy (CFS, známy tiež ako myalgická encefalomyelitída alebo ME). Mnoho prípadov posudzovaných v tomto preskúmaní má charakteristiky syndrómu CFS a niektorí pacienti mali diagnózu syndrómu POTS aj syndrómu CFS. Preto boli zvlášť dôležité výsledky rozsiahlej uverejnenej štúdie, ktorá nepreukázala žiadnu súvislosť medzi vakcínou proti vírusu HPV a syndrómom CFS.

Preskúmanie agentúrou zahŕňalo uverejnený výskum, údaje z klinických skúšaní a hlásenia podozrivých vedľajších účinkov od pacientov a zdravotníckych pracovníkov, ako aj údaje, ktoré poskytli členské štáty. Za pôvodné preskúmanie bol zodpovedný Výbor agentúry pre hodnotenie



farmakovigilančných rizík (PRAC). Aby mohli byť vydané odporúčania, výbor tiež konzultoval so skupinou vedúcich odborníkov v tejto oblasti, pričom vzal na vedomie podrobné informácie prijaté od niekoľkých skupín pacientov, ktoré takisto zdôrazňovali vplyv týchto syndrémov na pacientov a ich rodiny.

Zistenia výboru PRAC boli zaslané Výboru agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) spolu s ďalšími údajmi od skupín pacientov. Členovia výboru CHMP sa zhodli na tom, že dostupné dôkazy nepodporujú podozrenie, že syndrómy CRPS a POTS sú zapríčinené vakcínami proti vírusu HPV. Výbor preto neodporučil žiadne zmeny v podmienkach vydania povolenia alebo v informáciách o lieku pre tieto lieky.

V rámci preskúmania sa zistilo, že tieto vakcíny už dostalo na celom svete viac ako 80 miliónov dievčat a žien a v niektorých európskych krajinách tieto vakcíny dostalo až 90 % dievčat a žien vo vekovej skupine odporúčanej na vakcináciu. Predpokladá sa, že použitie týchto vakcín zabráni mnohým prípadom cervikálneho karcinómu (rakovine krčku maternice, ktorá je v Európe zodpovedná za vyše 20 000 úmrtí ročne) a rôznym iným karcinómom a ochoreniam, ktoré sú zapríčinené vírusom HPV. Prínosy vakcín proti vírusu HPV preto stále prevyšujú známe vedľajšie účinky. Bezpečnosť týchto vakcín bude naďalej pozorne sledovaná tak, ako v prípade všetkých liekov, pričom sa budú brať do úvahy všetky budúce nové dôkazy o vedľajších účinkoch, ktoré budú k dispozícii.

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá toto stanovisko potvrdila a vydala právne záväzné rozhodnutie. Na webovom sídle agentúry EMA je k dispozícii hodnotiacia správa obsahujúca dôkazy, ktoré podporujú preskúmanie agentúrou.

Informácie pre pacientov

- Vírus HPV (ľudský papilomavírus) je hlavnou príčinou karcinómu cervixu (krčku maternice) a niektorých iných karcinómov, ako aj ďalších ochorení, napríklad genitálnych bradavíc. Predpokladá sa, že vakcíny proti vírusu HPV zabránia mnohým prípadom takýchto ochorení.
- U dievčat, ktoré dostali vakcíny proti vírusu HPV, boli hlásené prípady dvoch syndrémov, CRPS a POTS. Syndróm CRPS je charakterizovaný dlhodobou bolesťou postihujúcou jednu končatinu a syndróm POTS je spojený so zvýšením srdcovej frekvencie pri vstávaní a s rôznymi symptómami vrátane závratov, slabosti, bolesti, pocitu nevoľnosti a únavy. Je známe, že u niektorých postihnutých dievčat môžu byť tieto syndrómy dlhodobé a môžu závažne ovplyvniť kvalitu života.
- Syndrómy CRPS a POTS je ťažké diagnostikovať. Predtým ako boli k dispozícii vakcíny proti vírusu HPV, boli tieto syndrómy hlásené v celkovej populácii. Symptómy sa často prekrývajú s inými ochoreniami, ako je syndróm chronickej únavy.
- Na základe dôkladného preskúmania dostupných dôkazov bol vyvodený záver, že výskyt syndrémov CRPS a POTS u vakcinovaných dievčat nie je vyšší ako sa očakáva u dievčat v celkovej populácii (asi 150 prípadov syndrómu CRPS a najmenej 150 prípadov syndrómu POTS na milión osôb ročne) a že k dispozícii nie sú žiadne dôkazy, že vakcíny môžu vyvolať tieto syndrómy. Pri preskúmaní sa vzali na vedomie prípady, ktoré neboli hlásené ako syndrómy CRPS a POTS, ale mali príznaky a symptómy naznačujúce tieto ochorenia.
- Preto neboli vydané žiadne odporúčania v súvislosti so zmenou spôsobu, akým sa tieto vakcíny používajú a neboli vykonané žiadne zmeny v informáciách o predpisovaní týchto vakcín.
- Pacienti alebo rodiny, ktoré majú akékoľvek obavy, sa majú porozprávať so zdravotníckym pracovníkom.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Bežné sledovanie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky vyvolalo otázky o možnej súvislosti medzi použitím vakcín proti vírusu HPV a dvomi syndrómami CRPS a POTS.
- Syndróm CRPS (syndróm chronickej regionálnej bolesti) je vymedzený ako pretrvávajúca bolesť, ktorá je neúmerná vyvolávajúcej udalosti (zvyčajne epizóde traumy alebo imobilizácii končatiny) a súvisí so zmyslovými, sudomotorickými, motorickými a dystrofickými zmenami. Tento syndróm sa zvyčajne vyskytuje len na jednej končatine.
- Pacienti so syndrómom POTS (syndrómom posturálnej ortostatickej tachykardie) majú zvyčajne abnormálne zvýšenú srdcovú frekvenciu pri vstávaní, bez ortostatickej hypotenzie. Je to zvyčajne sprevádzané symptómami (napr. točenie hlavy, synkopa, slabosť, bolesť hlavy, chronické bolesti, gastrointestinálne symptómy a únava), ktoré sa u pacientov líšia.
- Symptómy, najmä syndrómu POTS, sa môžu prekrývať s inými ochoreniami, ako je syndróm chronickej únavy a pacienti môžu mať diagnózu syndrómu chronickej únavy aj syndrómu POTS.
- Z dostupných odhadov vyplýva, že v celkovej populácii sa každoročne môže syndróm CRPS vyvinúť asi u 150 dievčat a mladých žien z milióna vo veku 10 –19 rokov a syndróm POTS sa môže každoročne vyvinúť najmenej u 150 dievčat a mladých žien z milióna.
- V rámci preskúmania sa nezistili žiadne dôkazy, že celkový výskyt týchto syndrémov u vakcinovaných dievčat sa odlišuje od očakávaní v týchto vekových skupinách, aj ak sa vezmú do úvahy rôzne možné scenáre nedostatočného ohlasovania a hlásenia, ktoré úplne nespĺňajú diagnostické kritériá pre tieto syndrómy. Vzhľadom na to, že mnohé hlásenia majú rysy syndrómu chronickej únavy, za dôležitý sa považoval aj dôkaz zahŕňajúci rozsiahlu uverejnenú štúdiu¹, ktorá nepreukázala súvislosť medzi syndrómom chronickej únavy a vakcínami proti vírusu HPV.
- Preto neboli vydané žiadne odporúčania v súvislosti so zmenou informácií o lieku alebo zmenou spôsobu, akým sa vakcíny proti vírusu HPV používajú. Prínosy vakcín proti vírusu HPV naďalej prevyšujú riziká spojené s ich používaním. Očakáva sa, že použitie týchto vakcín zabráni mnohým prípadom cervikálneho karcinómu a rôznym ďalším karcinómom a stavom, ktoré sú zapríčinené vírusom HPV.

Už uvedené odporúčania sú založené na analýzach klinického skúšania a na údajoch po uvedení na trh a zahŕňajú preskúmanie uverejnenej literatúry, spontánne hlásenia podozrivých nežiaducich účinkov, hlásenia, ktoré predložili členské štáty, ako aj informácie z iných krajín a informácie, ktoré dobrovoľne predložila verejnosť. Agentúra konzultovala tiež so skupinou odborníkov na tieto syndrómy a na neurológiu, kardiológiu a farmakoepidemiológiu.

Ďalšie informácie o lieku

Vakcíny proti vírusu HPV sú v Európskej únii dostupné pod názvami Gardasil/Silgard, Gardasil 9 a Cervarix. Vakcína Gardasil je povolená od septembra 2006 na použitie u mužov a žien na prevenciu prekancerózneho rastu a karcinómu cervixu a anusu a genitálnych bradavíc. Obsahuje antigény (proteíny, ktoré pomáhajú vytvárať protilátky) proti 4 druhom vírusu HPV (proti druhom 6, 11, 16 a

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.

18). Vakcína Gardasil 9 (povolená v júni 2015) sa používa podobným spôsobom, ale obsahuje antigény pre 9 druhov vírusu (pre druhy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58). Vakcína Cervarix je povolená od septembra 2007 na použitie u žien a dievčat na ochranu pred prekanceróznym rastom a karcinómom cervixu a genitálnej oblasti. Obsahuje antigény pre druhy vírusu 16 a 18. Vakcíny boli po povolení zaradené v mnohých krajinách do vnútroštátnych programov imunizácie. Odhaduje sa, že vakcínami Gardasil/Silgard bolo na celom svete vakcinovaných viac ako 63 miliónov dievčat a žien a vakcínou Cervarix bolo vakcinovaných viac ako 19 miliónov dievčat a žien.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie vakcín proti vírusu HPV iniciovala 9. júla 2015 Európska komisia na žiadosť Dánska podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Preskúmanie najskôr uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) zodpovedajúci za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor odporúčaní. Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) zodpovedajúcemu za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal záverečné stanovisko agentúry. Poslednou fázou postupu preskúmania bolo prijatie právne záväzného rozhodnutia Európskou komisiou dňa 12/01/2016, platného vo všetkých členských štátoch EÚ.

Obráťte sa na našu tlačovú tajomníčku

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu