



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Cjepiva protiv HPV-a: EMA potvrđuje da dokazi ne podupiru pretpostavku prema kojoj cjepiva uzrokuju KRBS ili SPOT

Prijavljeni slučajevi nakon cijepljenja protiv HPV-a u skladu su s očekivanim u ovoj dobnoj skupini

Dana 19. studenoga EMA je dovršila pregled dokaza koji se odnose na prijavljene slučajeve dvaju sindroma, kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (KRBS) i sindroma posturalne ortostatske tahikardije (SPOT) u mladih žena koje cijepljene protiv humanog papiloma virusa (HPV). Cijepljenje se provodi u svrhu zaštite od raka grlića maternice te ostalih vrsta raka i stanja koja prethode razvoju raka, a povezana su s HPV-om. U skladu sa svojim početnim preporukama EMA je potvrdila da dokazi ne podupiru uzročnu vezu između cjepiva (Cervarixa, Gardasila/Silgarda i Gardasila 9) i razvoja KRBS-a ili SPOT-a. Stoga, ne postoji razlog za promjenu načina na koji se cjepiva primjenjuju ili izmjenu trenutačnih informacija o proizvodu.

KRBS je kronični bolni sindrom koji pogađa ud, dok je SPOT stanje u kojem se brzina otkucaja srca povećava na abnormalnu razinu pri sjedenju ili ustajanju, zajedno sa simptomima kao što su vrtoglavica, nesvjestica i osjećaj slabosti te glavobolja, bolovi i smetnje, mučnina i umor. U pojedinih bolesnika ta stanja mogu ozbiljno utjecati na kvalitetu života. Utvrđeno je da se sindromi javljaju među općim stanovništvom uključujući adolescente, neovisno o cijepljenju.

Simptomi KRBS-a i SPOT-a mogu se preklapati s drugim stanjima, što otežava dijagnozu kod općeg stanovništva i cijepljenih pojedinaca. Međutim, dostupne procjene ukazuju na to da se svake godine među općim stanovništvom u oko 150 djevojčica i mladih žena u dobi od 10 do 19 godina na njih milijun može razviti KRBS, te da se svake godine u najmanje 150 djevojčica i mladih žena na milijun može razviti SPOT. Pregledom nisu utvrđeni dokazi o tome da se ukupne stope pojave tih sindroma u cijepljenih djevojaka razlikuju od očekivanih stopa pojava u tim dobnim skupinama, čak ako se u obzir uzme i moguće neprijavljivanje. Pregledom je uočeno da se neki simptomi KRBS-a i SPOT-a mogu preklapati sa sindromom kroničnog umora (SKU, također poznat kao mijalglični encefalomijelitis ili ME). Brojni prijavljeni slučajevi uzeti u obzir u pregledu imaju značajke SKU-a, a pojedini su pacijenti imali dijagnosticiran SPOT i SKU. Stoga su rezultati velike objavljene studije kojom se nije pokazala veza između cjepiva protiv HPV-a i SKU-a bili od osobite važnosti.

Agencijin pregled uključivao je objavljeno istraživanje, podatke iz kliničkih ispitivanja i prijavljene slučajeve sumnje na nuspojave bolesnika i zdravstvenih djelatnika te podatke koje su dostavile države članice. Agencijin Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) bio je odgovoran za



prvi pregled. U donošenju svojih preporuka također se posavjetovao sa skupinom vodećih stručnjaka u ovom području i uzeo u obzir detaljne informacije koje je primio od više skupina bolesnika u kojima su također istaknuti mogući učinci tih sindroma na bolesnike i obitelji.

Rezultati PRAC-a poslani su Agencijinu Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zajedno s daljnjim prikazima iz skupina bolesnika. CHMP se složio s time da dostupni dokazi ne podupiru pretpostavku prema kojoj cjepiva protiv HPV-a uzrokuju KRBS i SPOT. Stoga nije preporučio izmjene uvjeta izdavanja odobrenja ili informacija o proizvodu za te lijekove.

U pregledu je utvrđeno da je više od 80 milijuna djevojčica i žena diljem svijeta primilo ova cjepiva, a u nekim je europskim zemljama među njima cijepljeno 90 % pripadnica dobne skupine za koju se preporučuje cijepljenje. Očekuje se da će se primjenom tih cjepiva spriječiti brojni slučajevi raka cerviksa (raka grlića maternice koji svake godine uzrokuje smrt više od 20 000 žena u Europi) i različitih drugih vrsta raka i stanja koje uzrokuje HPV. Stoga koristi cjepiva protiv HPV-a i dalje nadmašuju s njima povezane poznate nuspojave. Sigurnost tih cjepiva, kao i u slučaju svih lijekova, i dalje će se pažljivo nadzirati te će se u obzir uzimati svi novi dokazi o nuspojavama koji postanu dostupni u budućnosti.

Stajalište CHMP-a poslano je Europskoj komisiji koja ga je potvrdila i izdala konačnu pravno obvezujuću odluku. Izvješće o ocjeni koje sadrži dokaze kojima se podupire Agencijin pregled dostupno je na EMA-inoj internetskoj stranici.

Informacije za bolesnike

- HPV (humani papiloma virus) glavni je uzrok raka cerviksa (grlića maternice) i pojedinih ostalih vrsta raka te drugih stanja kao što su genitalne bradavice. Očekuje se da će cjepiva protiv HPV-a spriječiti brojne slučajeve tih stanja.
- U djevojaka koje su cijepljene protiv HPV-a prijavljeni su slučajevi dvaju sindroma, KRBS-a i SPOT-a. KRBS uzrokuje dugotrajnu bol koja pogađa ud, a SPOT je povezan s povećanjem brzine otkucaja srca pri ustajanju, zajedno s različitim simptomima uključujući vrtoglavicu, osjećaj slabosti, bol, mučninu i umor. Utvrđeno je da u pojedinih djevojaka u kojih su se javili ti sindromi oni mogu biti dugotrajni i ozbiljno utjecati na kvalitetu života.
- KRBS i SPOT teško je dijagnosticirati. Slučajevi tih sindroma prijavljeni su među općim stanovništvom prije nego što su postala dostupna cjepiva protiv HPV-a. Simptomi se često preklapaju s ostalim stanjima kao što je sindrom kroničnog umora.
- Pažljivim pregledom u kojem su se istraživali dostupni dokazi zaključeno je da stopa pojave KRBS-a i SPOT-a u cijepljenih djevojaka nije veća od očekivane stope u djevojaka među općim stanovništvom (oko 150 slučajeva KRBS-a i najmanje 150 slučajeva SPOT-a na njih milijun godišnje) te da ne postoje dokazi o tome da cjepiva mogu potaknuti pojavu tih sindroma. U pregledu su uzeti u obzir slučajevi koji nisu prijavljeni kao KRBS ili SPOT, ali u njima su prisutni znakovi i simptomi koji upućuju na ta stanja.
- Stoga ne postoje preporuke o izmjeni načina na koji se cjepiva primjenjuju te nisu unesene izmjene informacija o propisivanju tih cjepiva.
- Bolesnici ili obitelji koje imaju bilo kakve nedoumice trebaju se obratiti svojem zdravstvenom djelatniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Rutinski nadzor prijava sumnji na nuspojave doveo je do pitanja o mogućoj povezanosti između primjene cjepiva protiv HPV-a i dvaju sindroma, KRBS-a i SPOT-a.
- KRBS (kompleksni regionalni bolni sindrom) definira se kao stalna bol koja je nije razmjerna uzročnom događaju (obično traumi ili imobilizaciji uda), a povezana je s osjetilnim, sudomotornim, motornim i distrofičnim promjenama. Najčešće se pojavljuje samo u jednom udu.
- U bolesnika u kojih se javlja SPOT (sindrom posturalne ortostatske tahikardije) obično je prisutno abnormalno povećanje brzine otkucaja srca pri stajanju, bez ortostatske hipotenzije. Ta su stanja popraćena simptomima (npr. ošamućenost, gubitak svijesti, osjećaj slabosti, glavobolje, kronični bolovi i smetnje, gastrointestinalni simptomi i umor) koji se razlikuju među pojedinim bolesnicima.
- Simptomi, osobito SPOT-a, mogu se preklapati s ostalim stanjima kao što je sindrom kroničnog umora, a bolesnici mogu imati dijagnozu sindroma kroničnog umora i SPOT-a.
- Dostupne procjene ukazuju na to da se svake godine među općim stanovništvom u oko 150 djevojčica i mladih žena u dobi od 10 do 19 godina na njih milijun može razviti KRBS, te da se svake godine u najmanje 150 djevojčica i mladih žena na milijun može razviti SPOT.
- Pregledom nisu utvrđeni dokazi o tome da se ukupne stope pojave tih sindroma u cijepljenih djevojaka razlikuju od očekivanih stopa pojava u tim dobnim skupinama, čak ako se u obzir uzme i niz mogućih slučajeva neprijavljivanja te prijavljeni slučajevi koji nisu u potpunosti ispunili dijagnostičke kriterije za te sindrome. Budući da su mnogi prijavljeni slučajevi imali značajke sindroma kroničnog umora, dokazi uključujući veliku objavljenu studiju¹ kojima se pokazalo da ne postoji veza između sindroma kroničnog umora i cjepiva protiv HPV-a također su se smatrali važnima.
- Stoga ne postoje preporuke o izmjeni informacija o proizvodu ili promjeni načina na koji se primjenjuju cjepiva protiv HPV-a. Koristi cjepiva protiv HPV-a i dalje nadmašuju s njima povezane rizike. Očekuje se da će se primjenom tih cjepiva spriječiti brojni slučajevi raka grlića maternice te druge vrste raka i stanja koja uzrokuje HPV.

Prethodne preporuke temelje se na analizama kliničkog ispitivanja i podacima nakon izdavanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet te su uključivale pregled objavljene literature, spontane prijavljene slučajeve sumnje na negativne učinke, izvješća koja su predale države članice te informacije iz ostalih zemalja i informacije koje je javnost dobrovoljno predala. Agencija se također posavjetovala sa skupinom stručnjaka u području tih sindroma i neurologije, kardiologije te farmakoepidemiologije.

Više o lijeku

Cjepiva protiv HPV-a dostupna su u Europskoj uniji pod nazivima Gardasil/Silgard, Gardasil 9 i Cervarix. Za cjepivo Gardasil izdano je odobrenje od rujna 2006. godine te je odobreno za primjenu u muškaraca i žena u svrhu sprječavanja rasta stanica koji prethodi razvoju raka te raka cerviksa i anusa

¹ Donegan K., et al. *Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK* (Bivalentno cjepivo protiv humanog papiloma virusa i opasnost od nastanka sindroma umora u djevojčica u Ujedinjenoj Kraljevini). *Vaccine* 2013.; 31: 4961 – 7.

te genitalnih bradavica. Sadrži antigene (proteine koji pomažu u proizvodnji protutijela) protiv četiri tipa HPV-a (tipa 6, 11, 16 i 18). Gardasil 9 (odobren u lipnju 2015. godine) primjenjuje se na sličan način, no sadrži antigene za 9 tipova virusa (tipove 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58). Cjepivo Cervarix odobreno je od rujna 2007. godine za primjenu u muškaraca i žena u svrhu zaštite od rasta stanica koji prethodi razvoju raka te raka cerviksa i genitalnog područja. Sadrži antigene za tipove virusa 16 i 18. Nakon njihova odobrenja cjepiva su uvedena u nacionalne programe imunizacije u brojnim zemljama. Procjenjuje se da je više od 63 milijuna djevojaka i žena diljem svijeta cijepljeno cjepivom Gardasil/Silgard, a više od 19 milijuna cjepivom Cervarix.

Više o postupku

Pregled cjepiva protiv HPV-a započela je Europska komisija 9. srpnja 2015. godine na zahtjev Danske u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Pregled je prvi put proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za procjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio Agencijino konačno mišljenje. Završna faza postupka pregleda bilo je donošenje pravno obvezujuće odluke Europske komisije primjenjive u svim državama članicama EU-a dana 12./01./2016. godine.

Obratite se našoj službenici za odnose s javnošću

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu