



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016  
EMA/788882/2015

## Vaccini contro l'HPV: l'EMA conferma che non ci sono prove a sostegno del fatto che causino la CRPS o la POTS

I dati riportati dopo la vaccinazione contro l'HPV sono congrui alle aspettative per questa fascia d'età

Il 19 novembre, l'EMA ha ultimato l'esame dei dati relativi alle segnalazioni in merito a due sindromi: la sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e la sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) in giovani donne che sono state vaccinate contro il papilloma virus umano (HPV). Questi vaccini sono somministrati per proteggere le donne dal cancro della cervice o altri tipi di tumori legati all'HPV e da condizioni pre-cancerose. L'EMA, conformemente alle proprie raccomandazioni iniziali, ha confermato che i dati osservati non evidenziano alcun rapporto causale tra i vaccini (Cervarix, Gardasil/Silgard e Gardasil 9) e lo sviluppo di CRPS o POTS. Per questa ragione, non c'è motivo di cambiare il modo in cui i vaccini sono utilizzati o modificare le attuali informazioni sul prodotto.

La CRPS è una sindrome da dolore cronico che interessa un arto, mentre la POTS è una condizione patologica che causa un aumento anormale della frequenza cardiaca quando si sta seduti o in piedi, in abbinamento a sintomi quali vertigini, svenimenti, debolezza, mal di testa, dolenza e dolori, nausea e affaticamento. In alcuni pazienti, queste condizioni patologiche possono intaccare gravemente la qualità di vita. Le sindromi possono colpire l'intera popolazione, inclusi gli adolescenti, a prescindere dalla vaccinazione.

I sintomi della CRPS e della POTS possono coincidere con quelli di altre condizioni patologiche, rendendo così difficile la diagnosi sia nella popolazione generale sia nei soggetti vaccinati. Tuttavia, le stime disponibili suggeriscono che nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne di età compresa tra 10 e 19 anni su un milione possono sviluppare la CRPS ogni anno e almeno 150 ragazze e giovani donne su un milione possono sviluppare la POTS ogni anno. L'esame dei dati non ha evidenziato differenze tra le occorrenze complessive di queste sindromi nelle ragazze vaccinate e le occorrenze attese in queste fasce di età, anche tenendo conto di possibili fenomeni di sottosegnalazione. L'esame dei dati ha poi mostrato come alcuni sintomi di queste sindromi possano coincidere con quelli della sindrome da stanchezza cronica (CFS, anche nota come encefalomielite mialgica o ME). Molte tra le segnalazioni prese in esame presentano caratteristiche della CFS e ad alcuni pazienti sono state diagnosticate sia la POTS sia la CFS. Pertanto sono stati particolarmente rilevanti i risultati di un ampio studio che mostrano come non ci siano connessioni tra il vaccino contro l'HPV e la CFS.



L'esame dei dati condotto dall'Agenzia ha tenuto in considerazione: le ricerche pubblicate, i dati provenienti da studi clinici, le segnalazioni di sospetti effetti indesiderati da parte di pazienti e operatori sanitari e i dati forniti dagli Stati membri. L'ente responsabile dell'esame dei dati iniziale è stato il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia. Per la formulazione delle raccomandazioni, l'ente ha consultato un gruppo di esperti leader nel settore e ha tenuto in considerazione le informazioni ricevute da alcuni gruppi di pazienti che hanno, inoltre, evidenziato l'impatto che queste sindromi possono avere sui pazienti e sulle loro famiglie.

Le conclusioni del PRAC sono state comunicate al comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia, in aggiunta a ulteriori testimonianze di gruppi di pazienti. Il CHMP ha convenuto che i dati disponibili non indicano che la CRPS e la POTS siano causate dai vaccini contro l'HPV. Per questa ragione, non ha raccomandato alcuna modifica dei termini di licenza o delle informazioni sul prodotto per questi medicinali.

L'esame ha indicato che oltre 80 milioni di ragazze e donne in tutto il mondo hanno finora ricevuto questi vaccini, che in alcuni paesi europei sono stati somministrati al 90 % della popolazione femminile nella fascia di età per la quale è raccomandata la vaccinazione. Secondo le previsioni, l'uso di questi vaccini servirà a prevenire molti casi di cancro della cervice (tumore al collo dell'utero, responsabile della morte di oltre 20.000 donne ogni anno in Europa) e vari altri tipi di tumore e patologie causate dall'HPV. Pertanto i benefici dei vaccini contro l'HPV continuano a essere maggiori rispetto agli effetti indesiderati noti. La sicurezza di questi vaccini, come accade per tutti i medicinali, continuerà a essere attentamente monitorata e terrà in considerazione qualsiasi nuova evidenza di effetti indesiderati che si renderà disponibile in futuro.

La raccomandazione del CHMP è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha approvata e ha adottato una decisione giuridicamente vincolante. La relazione di valutazione contenente le prove a sostegno dell'esame dei dati effettuato dall'Agenzia è disponibile sul sito web dell'EMA.

### **Informazioni per i pazienti**

- L'HPV (papilloma virus umano) costituisce una delle cause primarie di cancro della cervice (collo dell'utero) e di altri tipi di tumore nonché di altre patologie quali le verruche genitali. Si ritiene che i vaccini contro l'HPV prevengano in molti casi l'insorgenza di queste patologie.
- Sono stati riportati casi di insorgenza di due sindromi, la CRPS e la POTS, in ragazze che erano state vaccinate contro l'HPV. La CRPS causa un dolore di lunga durata a un arto, mentre la POTS è associata all'aumento della frequenza cardiaca in posizione ortostatica, in abbinamento a svariati sintomi quali vertigini, debolezza, dolori, nausea e affaticamento. In alcune ragazze, gli effetti di queste sindromi possono durare per un lungo periodo e intaccare significativamente la qualità della loro vita.
- La CRPS e la POTS sono difficili da diagnosticare. Sono stati segnalati casi di queste sindromi nella popolazione generale da prima che i vaccini contro l'HPV fossero disponibili. I sintomi spesso coincidono con quelli di altre patologie come la sindrome da stanchezza cronica.
- Un'attenta analisi dei dati disponibili ha evidenziato che l'occorrenza della CRPS e della POTS nelle ragazze vaccinate non è più elevata di quella che ci si aspetta tra ragazze della popolazione generale (circa 150 casi di CRPS e almeno 150 di POTS per milione di donne ogni anno); inoltre, non c'è alcuna prova del fatto che i vaccini possano causare queste sindromi. L'analisi ha tenuto in considerazione casi che non sono stati segnalati come CRPS e POTS ma che presentavano segni e sintomi che potevano far pensare a queste condizioni patologiche.

- Pertanto non ci sono raccomandazioni per un cambiamento nella modalità di utilizzo dei vaccini e nessuna modifica è stata apportata alle informazioni sulla loro prescrizione.
- Per qualsiasi dubbio, i pazienti o le famiglie devono rivolgersi all'operatore sanitario.

### Informazioni per gli operatori sanitari

- Controlli di routine su segnalazioni di sospette reazioni avverse hanno fatto sorgere domande sulla potenziale associazione tra l'uso dei vaccini per l'HPV e due sindromi: la CRPS e la POTS.
- La CRPS (sindrome da dolore regionale complesso) è connotata da un dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento che lo ha provocato (solitamente un trauma o l'immobilizzazione di un arto) ed è associata a cambiamenti sensoriali, sudomotori, motori e distrofici. È solitamente limitata a un singolo arto.
- I pazienti con POTS (sindrome da tachicardia ortostatica posturale) tipicamente presentano aumenti anormali della frequenza cardiaca in posizione ortostatica, senza ipotensione ortostatica. Inoltre, alcuni sintomi differiscono a seconda dei pazienti (per esempio stordimento mentale, sincope, debolezza, mal di testa, dolori cronici, sintomi gastrointestinali e affaticamento).
- I sintomi, in particolare quelli della POTS, possono coincidere con quelli di altre patologie come la sindrome da stanchezza cronica e ai pazienti possono essere diagnosticate sia la POTS sia la sindrome da stanchezza cronica.
- Le stime disponibili suggeriscono che nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne di età compresa tra 10 e 19 anni su un milione possono sviluppare la CRPS ogni anno e almeno 150 ragazze e giovani donne su un milione possono sviluppare la POTS ogni anno.
- L'esame dei dati non ha evidenziato differenze tra le occorrenze complessive di queste sindromi nelle ragazze vaccinate e le occorrenze attese in queste fasce di età, anche tenendo conto di possibili fenomeni di sottosegnalazione e di segnalazioni che non riportavano esattamente fatti conformi ai criteri diagnostici relativi a queste sindromi. Dal momento che molte segnalazioni presentano caratteristiche tipiche della sindrome da stanchezza cronica, si è ritenuto importante considerare le prove, incluso un grande studio pubblicato<sup>1</sup>, che hanno mostrato come non ci sia alcun legame tra la sindrome da stanchezza cronica e i vaccini contro l'HPV.
- Per queste ragioni, non ci sono raccomandazioni per una modifica delle informazioni sul prodotto o per un cambiamento delle modalità con cui i vaccini contro l'HPV sono usati. I benefici dei vaccini contro l'HPV continuano a essere superiori ai rischi. Si prevede che l'uso di questi vaccini possa prevenire molti casi di cancro della cervice nonché vari altri tipi di cancro e patologie causati dall'HPV.

Le raccomandazioni indicate qui sopra sono basate su studi clinici e dati di post-immissione in commercio e includono un'analisi della letteratura pubblicata, segnalazioni spontanee di possibili effetti avversi, segnalazioni da parte degli Stati membri, informazioni provenienti da altri paesi e informazioni fornite volontariamente dal pubblico. L'Agenzia ha inoltre consultato un gruppo di esperti in queste sindromi e nei settori della neurologia, cardiologia e farmacoepidemiologia.

---

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

## **Ulteriori informazioni sul medicinale**

I vaccini contro l'HPV sono disponibili nell'Unione europea con le denominazioni di Gardasil/Silgard, Gardasil 9 e Cervarix. Gardasil è autorizzato da settembre del 2006 ed è approvato per l'uso sia negli uomini sia nelle donne per prevenire escrescenze precancerose, cancro della cervice e dell'ano, e verruche genitali. Contiene antigeni (proteine che stimolano la produzione di anticorpi) contro 4 tipi di HPV (tipi 6, 11, 16 e 18). Gardasil 9 (approvato a giugno del 2015) ha un uso simile ma contiene antigeni per 9 tipologie del virus (tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Cervarix è approvato da settembre del 2007 per l'uso in donne e ragazze al fine di proteggerle da escrescenze precancerose e cancro della cervice e della zona genitale. Contiene antigeni per i tipi 16 e 18 del virus. In seguito alla loro approvazione, i vaccini sono stati introdotti nei programmi di immunizzazione nazionali di molti paesi. Si stima che più di 63 milioni di donne e ragazze nel mondo siano state vaccinate con Gardasil/Silgard e più di 19 milioni con Cervarix.

## **Informazioni aggiuntive sulla procedura**

La Commissione europea, su richiesta della Danimarca, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, ha cominciato l'esame dei dati relativi ai vaccini contro l'HPV il 9 luglio 2015.

L'esame è stato condotto in prima battuta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali umani, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. La fase finale della procedura d'esame è stata l'adozione da parte della Commissione europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile a tutti gli Stati membri a partire dal 12/01/2016.

## **Per contattare il nostro addetto stampa**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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