



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016  
EMA/788882/2015

## CPV vakcīnas: EMA apstiprina — vērtēšanas dati neapliecina CRPS vai POTS cēloņsakarību ar šīm vakcīnām

Ziņojumu biežums pēc CPV vakcīnu ievadīšanas atbilst paredzamajiem rādītājiem šajā vecuma grupā

19. novembrī EMA pabeidza zinātnisko pierādījumu vērtēšanu saistībā ar ziņojumiem par diviem sindromiem — komplekso reģionālo sāpju sindromu (CRPS) un posturālo ortostatiskās tahikardijas sindromu (POTS) jaunām sievietēm, kuras saņēmušas CPV vakcīnas. Šīs vakcīnas tiek ievadītas, lai pasargātu pret dzemdes kakla vēzi un citiem vēzi izraisošajiem CPV infekciju veidiem un pirmsvēža stāvokļiem. EMA apstiprināja savus sākotnējos ieteikumus — pierādījumi nepamato cēloņsakarību starp vakcīnām („Cervarix”, „Gardasil”/„Silgard” un „Gardasil 9”) un CRPS vai POTS. Tāpēc nav nepieciešams mainīt veidu, kādā vakcīnas tiek lietotas, vai veikt izmaiņas informācijā par preparātu.

CRPS ir hronisku sāpju sindroms, kas skar ekstremitāti, savukārt POTS ir stāvoklis, kas rada sirdsdarbības patoloģisku paātrināšanos pēc apsēšanās vai piecelšanās, izraisot tādus simptomus kā reiboni, ģīboni un nespēku, kā arī galvassāpes, smeldzi un sāpes, slikto dūšu un nogurumu. Dažiem pacientiem šie simptomi var nelabvēlīgi ietekmēt dzīves kvalitāti. Šie sindromi novēroti vispārējā iedzīvotāju populācijā, tostarp arī pusaudžiem neatkarīgi no vakcinācijas.

CRPS un POTS simptomi var pārklāties ar citiem apstākļiem, kas apgrūtina diagnozes uzstādīšanu vispārējā populācijā un vakcinētos indivīdos. Tomēr pieejamie aprēķini liecina, ka katru gadu vispārējā populācijā apmēram 150 no miljona meitenēm un jaunām sievietēm vecuma grupā no 10 līdz 19 gadiem konstatē CRPS attīstību un vismaz 150 no miljona meitenēm un jaunām sievietēm konstatē POTS attīstību. Pārskata rezultāti neuzrādīja pierādījumus, kas apliecinātu, ka šo sindromu kopējie rādītāji vakcīnu saņēmušām meitenēm atšķirtos no paredzamajiem rādītājiem šajās vecuma grupās, pat ņemot vērā iespējamās nepietiekamas ziņošanas gadījumus. Pārskata laikā tika ņemts vērā fakts, ka daži CRPS un POTS simptomi var pārklāties ar hroniska noguruma sindromu (CFS, ko dēvē arī par mialģisko encefalomielītu jeb ME). Vairākiem pārskatā izskatītajiem ziņojumiem bija CFS pazīmes un dažiem pacientiem bija uzstādīta POTS un CFS diagnoze. Tāpēc lielā publicētā pētījuma rezultāti, kas neatklāja nekādu cēloņsakarību starp CPV vakcīnu un CFS, bija īpaši būtiski.

Aģentūras pārskatā tika iekļauts publicētais pētījums, klīnisko pētījumu dati, pacientu un veselības aprūpes speciālistu iesniegtie ziņojumi par iespējamām blakusparādībām, kā arī dalībvalstu iesniegtie dati. Aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) bija atbildīga par sākotnējā pārskata izvērtēšanu. Pieņemot lēmumu par saviem ieteikumiem, tā apspriedās ar šajā jomā vadošo



ekspertu grupu un ņēma vērā vairāku pacientu grupu iesniegto, sīki izstrādāto informāciju, kas uzsvēra nelabvēlīgo ietekmi, kādu šie sindromi var atstāt uz pacientiem un ģimenēm.

PRAC pētījumu konstatējumi kopā ar citiem pacientu grupu paziņojumiem tika pārsūtīti Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP). CHMP pauda nostāju, ka pieejamie dati nepierāda cēloņsakarību starp CPV vakcīnām un CRPS un POTS. Tāpēc tā nesniedza nekādus ieteikumus veikt izmaiņas šo zāļu reģistrācijas nosacījumos vai informācijā par preparātu.

Pārskata izvērtējumā tika konstatēts, ka šīs vakcīnas ievadītas vairāk nekā 80 miljoniem meiteņu un sieviešu visā pasaulē, un dažās Eiropas valstīs tās ievadītas 90% vakcinācijai ieteiktās vecuma grupas pacientēm. Šīs vakcīnas lieto, lai novērstu vairākus dzemdes kakla vēža (kas katru gadu Eiropā izraisa vairāk nekā 20000 nāves gadījumus) sasilšanas gadījumus un citus vēzi izraisošos CPV infekciju veidus. CPV vakcīnu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz zināmo blakusparādību risku. Tāpat kā citu zāļu lietošanas gadījumā, arī šo vakcīnu drošība būs rūpīgi jāuzrauga arī turpmāk un jāņem vērā jebkuri jaunie pieejamie dati saistībā ar blakusparādībām.

CHMP nostāja tika pārsūtīta Eiropas Komisijai, kas to atbalstīja un izdeva galīgo juridiski saistošu lēmumu. Novērtējuma ziņojums, kurā iekļauti pierādījumi, kas apliecina Aģentūras pārskata izvērtējuma rezultātus, pieejams EMA tīmekļa vietnē.

### Informācija pacientiem

- CPV (cilvēka papilomas vīruss) ir galvenais dzemdes kakla vēža un dažu citu vēžu, kā arī infekciju, piemēram, dzimumorgānu kārpas, izraisītājs. CPV vakcīnas lieto vairāku šādu gadījumu novēršanai.
- Tika saņemti ziņojumi par diviem sindromiem — CRPS un POTS CPV vakcīnu saņemušām meitenēm. CRPS izraisa ilgstošas sāpes ekstremitātēs, savukārt POTS kopā ar daudziem citiem simptomiem, tostarp reiboni, vājumu, sāpēm, nelabumu un nogurumu, rada sirdsdarbības ātruma palielināšanos pieceloties. Tika konstatēts, ka dažām meitenēm šis sindroms var izpausties ilgstoši un nelabvēlīgi ietekmēt dzīves kvalitāti.
- CRPS un POTS ir grūti diagnosticēt. Par tiem vispārējā populācijā tika ziņots vēl pirms CPV vakcīnu ieviešanas. Bieži vien simptomi var pārklāties ar daudziem citiem apstākļiem, piemēram, hroniska noguruma sindromu
- Rūpīgi veicot izvērtējumu, kurā tika aplūkoti pieejamie dati, tika secināts, ka CRPS un POTS novēroto gadījumu skaits vakcīnu saņemušām meitenēm nav lielāks par paredzamo biežumu vispārējā populācijā (katru gadu vispārējā populācijā apmēram 150 no miljona meitenēm konstatē CRPS attīstību un vismaz 150 no miljona meitenēm konstatē POTS attīstību), un ka nav pierādījumu, kas apliecinātu, ka vakcīnas varētu izraisīt šos sindromus. Izvērtējuma pārskatā tika ņemti vērā gadījumi, kuros netika ziņots par CRPS un POTS iespējamību, bet gan pazīmes un simptomi, kas liecina par šiem apstākļiem.
- Tāpēc netika sniegti ieteikumi mainīt veidu, kādā vakcīnas tiek lietotas, vai veikt izmaiņas šo vakcīnu aprakstā.
- Pacientiem vai ģimenēm šaubu gadījumā jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu.

### Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Periodiskie uzraudzības ziņojumi par vakcīnu varbūtējām nevēlamām blakusparādībām izraisījuši bažas par iespējamo cēloņsakarību starp CPV vakcīnu lietošanu un diviem sindromiem — CRPS un POTS.

- *CRPS* (hroniskais reģionālo sāpju sindroms) tiek definēts kā hroniskas sāpes, kas nav samērīgas ar sākotnējo traumu (tipiska traumas vai ekstremitāšu imobilizācijas epizode), ko saista ar maņu, sudomotorās un motorās funkcijas, kā arī distrofiskām izmaiņām. Parasti sindromu novēro tikai vienā ekstremitātē.
- Pacientiem ar *POTS* (posturālo ortostatiskās tahikardijas sindromu) parasti novēro sirdsdarbības patoloģisku paātrināšanos pieceloties; ortostatiska hipotensija netiek novērota. Tos pavada simptomi (piemēram, neskaidra sajūta galvā, ģibonis, nespēks, galvassāpes, hroniskas smeldze sāpes, kuņģa-zarnu trakta traucējumu simptomi un nogurums), kas var atšķirties katram pacientam individuāli.
- Simptomi, jo īpaši *POTS* gadījumā, var pārklāties ar citiem apstākļiem, piemēram, hroniska noguruma sindromu, līdz ar to pacientiem var diagnosticēt gan hroniska noguruma sindromu, gan *POTS*.
- Pieejamie aprēķini liecina, ka katru gadu vispārējā populācijā apmēram 150 no miljona meitenēm un jaunām sievietēm vecuma grupā no 10 līdz 19 gadiem konstatē *CRPS* attīstību, un vismaz 150 no miljona meitenēm un jaunām sievietēm konstatē *POTS* attīstību.
- Pārskata rezultāti neuzrādīja pierādījumus, kas apliecinātu, ka šo sindromu kopējie rādītāji vakcīnu saņēmušām meitenēm atšķirtos no paredzamajiem rādītājiem šajās vecuma grupās, pat ņemot vērā iespējamās nepietiekamas ziņošanas gadījumus un ziņojumus, kas pilnībā neatbilda sindroma diagnostikas kritērijiem. Ņemot vērā, ka vairākos ziņojumos novērotas hroniska noguruma sindroma pazīmes, pierādījumi, tostarp lielā publicētā pētījuma rezultāti<sup>1</sup>, kas neatklāja nekādu cēlošsakarību starp hroniska noguruma sindromu un CPV vakcīnu, bija īpaši būtiski.
- Tāpēc netika sniegti ieteikumi veikt izmaiņas informācijā par preparātu vai mainīt veidu, kādā vakcīnas tiek lietotas. CPV vakcīnu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz to radīto risku. Šīs vakcīnas lieto, lai pasargātu pret dzemdes kakla vēzi, kā arī citiem vēzi izraisošajiem CPV infekciju veidiem.

Minētie ieteikumi balstīti uz klīniskā pētījuma analīzi, pēcreģistrācijas datiem, iekļauto pārskatu par publicēto literatūru, spontāniem ziņojumiem par iespējamām blakusparādībām, dalībvalstu iesniegtajiem ziņojumiem, kā arī citu valstu un sabiedrības brīvprātīgi iesniegto informāciju. Aģentūra apspriedās arī ar ekspertu grupu, kas specializējas šo sindromu jautājumos, neiroloģijā, kardioloģijā un farmakoepidemioloģijā.

---

## Papildu informācija par zālēm

CPV vakcīnas ir pieejamas Eiropas Savienībā ar nosaukumu „Gardasil”/„Silgard”, „Gardasil 9” un „Cervarix”. Vakcīna „Gardasil” apstiprināta 2006. gada septembrī lietošanai vīriešiem un sievietēm, lai novērstu pirmsvēža veidojumus un vēzi dzemdes kaklā un anālajā atverē, kā arī dzimumorgānu kārpas. Vakcīna satur antigēnu (olbaltumvielu, kas var neitralizēt vai iznīcināt antigēnu), kas pasargā no 4 CVP tipiem (no 6., 11., 16. un 18. tipa). Vakcīna „Gardasil 9” (apstiprināta 2015. gada jūnijā), tiek lietota līdzīgā nolūkā, taču satur antigēnu, kas pasargā no 9 vīrusa tipiem (no 6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52. un 58. tipa). Vakcīna „Cervarix” apstiprināta 2007. gada septembrī lietošanai sievietēm un

---

<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.

meitenēm, lai novērstu pirmsvēža veidojumus un vēzi dzemdes kaklā un dzimumorgānu apvidū. Satur antigēnus 16. un 18. vīrusa tipam. Vakcīnas pēc apstiprināšanas ietvertas daudzu valstu imunizācijas programmās. Ir aprēķināts, ka „Gardasil/Silgard” vakcīnas ievadītas vairāk nekā 63 miljoniem, bet „Cervarix” — vairāk nekā 19 miljoniem meiteņu un sieviešu visā pasaulē.

### **Vairāk par procedūru**

CPV vakcīnu vērtēšanu Eiropas Komisija uzsāka 2015. gada 9. jūlijā pēc Dānijas lūguma saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu.

Vispirms vērtēšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja, kura sagatavoja ieteikumu kopu. *PRAC* sagatavotie ieteikumi tika pārsūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas ir atbildīga par cilvēku lietošanai paredzēto zāļu jautājumiem, Aģentūras gala lēmuma pieņemšanai. Vērtēšanas procedūras pēdējais solis bija visām ES dalībvalstīm juridiski saistoša lēmuma pieņemšana Eiropas Komisijā 2016/01/12.

### **Sazinieties ar mūsu preses sekretāru**

---

Monika Benstetter

Tālr.: +44 (0)20 3660 8427

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