



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Szczepionki przeciw HPV: EMA potwierdza brak dowodów na to, że powodują one CRPS lub POTS

Zgłoszenia dotyczące szczepień przeciw HPV są spójne z tym, czego można oczekiwać w tej grupie wiekowej

W dniu 19 listopada EMA zakończyła ponowną ocenę danych obejmujących zgłoszenia dotyczące dwóch zespołów, kompleksowego zespołu bólu regionalnego (CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS) u młodych kobiet, którym podano szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV). Szczepionki te podaje się w celu ochrony przed rakiem szyjki macicy i innymi nowotworami i stanami przedrakowymi związanymi z HPV. Zgodnie z pierwotnymi zaleceniami EMA potwierdziła, że dane nie potwierdzają związku przyczynowego między szczepionkami (Cervarix, Gardasil/Silgard i Gardasil 9) a rozwojem CRPS lub POTS. Nie ma zatem powodu, aby zmieniać sposób stosowania szczepionek lub obecną charakterystykę produktu leczniczego.

CRPS to przewlekły zespół bólowy dotyczący kończyny, a POTS to stan, w którym występuje nieprawidłowy wzrost tętna w pozycji siedzącej lub stojącej, wraz z innymi objawami, takimi jak zawroty głowy, omdlenia i osłabienie, a także bóle głowy, inne przewlekłe i chwilowe bóle, nudności i zmęczenie. U niektórych pacjentów mogą one silnie wpływać na jakość życia. Stwierdzono, że zespoły te występują w populacji ogólnej, w tym u młodzieży, niezależnie od szczepienia.

Objawy CRPS i POTS mogą nakładać się z innymi stanami, co sprawia, że rozpoznanie jest trudne zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób zaszczepionych. Z dostępnych szacunków wynika jednak, że w populacji ogólnej CRPS może wystąpić u około 150 dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 10 do 19 lat na milion rocznie, a POTS może wystąpić u co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion rocznie. Z oceny wynika, że brak jest dowodów na to, aby ogólne występowanie tych zespołów u zaszczepionych dziewcząt różniło się od oczekiwanego występowania w tych grupach wiekowych, nawet biorąc pod uwagę możliwość zaniżenia wyników. W ocenie zauważono, że niektóre objawy CRPS i POTS mogą nakładać się z zespołem chronicznego zmęczenia (CFS, znany również, jako zapalenie mózgowo-rdzeniowe z mialgią lub ME). Wiele zgłoszeń uwzględnionych w ocenie wykazuje cechy CFS, a u niektórych pacjentów rozpoznano zarówno POTS, jak i CFS. Szczególnie istotne były zatem wyniki dużego, opublikowanego badania, w których stwierdzono brak związku między szczepionką przeciw HPV a CFS.

Ocena Agencji obejmowała opublikowane badania, dane z badań klinicznych i zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych pochodzące od pacjentów i pracowników służby zdrowia, jak również dane dostarczone przez państwa członkowskie. Za wstępną ocenę odpowiedzialny był Komitet



ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy Agencji. W celu opracowania zaleceń jego członkowie skonsultowali się również z grupą czołowych specjalistów w tej dziedzinie i uwzględnili szczegółowe informacje otrzymane od licznych grup pacjentów, które dodatkowo wyjaśniły wpływ, jaki te zespoły mogą mieć na pacjentów i ich rodziny.

Wyniki uzyskane przez PRAC przekazano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy Agencji, razem z dalszymi opiniami grup pacjentów. CHMP przyznał, że dostępne dane nie potwierdzają, że CRPS i POTS są powodowane przez szczepionki przeciw HPV. W związku z tym nie zaleca się żadnych zmian w zakresie licencjonowania lub charakterystyki produktu leczniczego dla tych leków.

W ocenie stwierdzono, że ponad 80 milionów dziewcząt i kobiet na świecie otrzymało już te szczepionki, a w niektórych krajach Europy zostały one podane 90% kobiet z grupy wiekowej, w której szczepienie jest zalecane. Oczekuje się, że zastosowanie tych szczepionek zapobiegnie wielu przypadkom raka szyjki macicy (rak szyjki macicy jest odpowiedzialny każdego roku za ponad 20000 zgonów w Europie) oraz wielu innym chorobom nowotworowym i stanom spowodowanym przez HPV. Korzyści ze stosowania szczepionek przeciw HPV nadal przewyższają zatem ich znane skutki uboczne. Bezpieczeństwo tych szczepionek, tak jak w przypadku wszystkich leków, będzie nadal uważnie monitorowane, z uwzględnieniem wszelkich nowych danych na temat skutków ubocznych, które będą dostępne w przyszłości.

Stanowisko CHMP zostało przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję. Sprawozdanie oceniające zawierające dane potwierdzające analizę Agencji jest dostępny na stronie internetowej EMA.

Informacje dla pacjentów

- HPV (wirus brodawczaka ludzkiego) jest główną przyczyną raka szyjki macicy i niektórych innych nowotworów, jak również innych stanów, takich jak brodawki narządów płciowych. Oczekuje się, że szczepionki przeciw HPV zapobiegną wielu przypadkom takich chorób.
- Istnieją doniesienia na temat dwóch zespołów, CRPS i POTS, u dziewcząt, którym podawano szczepionki przeciw HPV. CRPS powoduje długotrwały ból dotyczący kończyny, a POTS jest związany ze wzrostem tętna w pozycji siedzącej lub stojącej, wraz z innymi objawami takimi, jak zawroty głowy, osłabienie, bóle, nudności i zmęczenie. Uważa się, że u niektórych chorych dziewcząt zespoły te mogą być długotrwałe i poważnie wpływać na jakość ich życia.
- Diagnoza CRPS i POTS jest trudna. Odnotowano je w populacji ogólnej, jeszcze zanim szczepionki przeciw HPV stały się dostępne. Objawy często nakładają się na inne stany, takie jak zespół chronicznego zmęczenia.
- Na podstawie dokładnej oceny uwzględniającej dostępne dane stwierdzono, że występowanie CRPS i POTS u zaszczepionych dziewcząt nie jest częstsze, niż można się spodziewać u dziewcząt w populacji ogólnej (około 150 przypadków CRPS i co najmniej 150 przypadków POTS na milion rocznie) i że brak jest dowodów wskazujących na to, że szczepionki mogą powodować te zespoły. W ocenie uwzględniono przypadki niezgłoszone jako CRPS i POTS, ale z oznakami i objawami wskazującymi na te choroby.
- Nie wprowadzono w związku z tym żadnych zaleceń odnośnie do zmiany sposobu stosowania szczepionek i nie dokonano żadnych zmian w charakterystyce produktu leczniczego dla tych szczepionek.

- Pacjenci lub ich rodziny, którzy mają jakiegokolwiek wątpliwości, powinni skonsultować się z personelem medycznym.

Informacje dla personelu medycznego

- Rutynowa kontrola zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych wywołała wątpliwości na temat potencjalnego związku między stosowaniem szczepionek przeciw HPV i dwoma zespołami, CRPS i POTS.
- CRPS (kompleksowy zespół bólu regionalnego) definiuje się, jako ciągły ból, który jest niewspółmierny do powodującego go zdarzenia (zwykle epizodu urazowego lub unieruchomienia kończyny) i jest związany ze zmianami czuciowymi, potowydzielniczymi, ruchowymi i dystroficznymi. Zazwyczaj ogranicza się on do jednej kończyny.
- U pacjentów z na POTS (zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej) zazwyczaj występuje nieprawidłowy wzrost tętna w pozycji stojącej, bez hipotonii ortostatycznej. Towarzyszą mu inne objawy (np. zawroty głowy, omdlenia, osłabienie, bóle głowy, przewlekłe i chwilowe bóle, objawy żołądkowo-jelitowe i zmęczenie), które różnią się w zależności od pacjenta.
- Objawy, zwłaszcza w przypadku POTS, mogą nakładać się z innymi chorobami, takimi jak zespół chronicznego zmęczenia i pacjenci mogą mieć rozpoznanie zarówno zespołu chronicznego zmęczenia, jak i POTS.
- Z dostępnych szacunków wynika, że w populacji ogólnej zespół CRPS może wystąpić u około 150 dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 10 do 19 lat na milion rocznie, a zespół POTS może wystąpić u co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion rocznie.
- Z oceny wynika, że brak jest dowodów na to, aby ogólne występowanie tych zespołów u zaszczepionych dziewcząt różniło się od oczekiwanego występowania w tych grupach wiekowych, nawet biorąc pod uwagę różne możliwe scenariusze zaniżania wyników i zgłoszenia, które nie spełniły całkowicie kryteriów diagnostycznych dla tych zespołów. Biorąc pod uwagę, że wiele zgłoszeń wykazuje cechy zespołu chronicznego zmęczenia, za istotne uznano również dane, w tym duże opublikowane badanie¹, które wykazały brak związku między zespołem chronicznego zmęczenia a szczepionkami przeciw HPV.
- Nie ma w związku z tym zaleceń dotyczących zmiany charakterystyki produktu leczniczego ani zmiany sposobu stosowania szczepionek przeciw HPV. Korzyści ze stosowania szczepionek przeciw HPV nadal przewyższają związane z nimi ryzyko. Oczekuje się, że stosowanie tych szczepionek zapobiegnie wielu przypadkom raka szyjki macicy, jak również innym nowotworom i stanom spowodowanym przez HPV.

Powyższe zalecenia są oparte na analizach badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu i uwzględniają przegląd piśmiennictwa, spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, zgłoszeń złożonych przez państwa członkowskie, jak również informacji z innych krajów i informacji dostarczonych z własnej inicjatywy przez społeczeństwo. Agencja przeprowadziła także konsultacje z grupą specjalistów w dziedzinie tych zespołów, jak również neurologii, kardiologii i farmakoepidemiologii.

¹ Donegan K, i wsp. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

Więcej informacji o leku

Szczepionki przeciw HPV są dostępne na terenie Unii Europejskiej pod nazwami Gardasil/Silgard, Gardasil 9 i Cervarix. Produkt Gardasil zarejestrowano we wrześniu 2006 r. i dopuszczono go do stosowania u mężczyzn i kobiet w celu zapobiegania zmianom przedrakowym i nowotworom szyjki macicy i odbytu oraz brodawkom narządów płciowych. Zawiera on antygeny (białka, które wspomagają wytwarzanie przeciwciał) przeciw 4 typom HPV (typy 6, 11, 16 i 18). Produkt Gardasil 9 (dopuszczony w czerwcu 2015 r.) stosuje się w podobny sposób, ale zawiera on antygeny przeciw 9 typom wirusa (typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58). Produkt Cervarix jest dopuszczony od września 2007 r. do stosowania u kobiet i dziewcząt w celu ochrony przed zmianami przedrakowymi i nowotworami szyjki macicy i narządów płciowych. Zawiera on antygeny dla typów 16 i 18 wirusa. Po dopuszczeniu szczepionki wprowadzono do narodowych programów szczepień w wielu krajach. Szacuje się, że ponad 63 miliony dziewcząt i kobiet na całym świecie zaszczepiono szczepionkami Gardasil/Silgard, a ponad 19 milionów szczepionką Cervarix.

Więcej informacji o procedurze

w dniu 9 lipca 2015 r. na wniosek Danii Komisja Europejska wszczęła ponowną ocenę szczepionek przeciw HPV, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Początkową ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) — Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Ostatnim etapem procedury ponownej oceny było przyjęcie przez Komisję Europejską prawnie wiążącej decyzji obowiązującej we wszystkich państwach członkowskich UE w dniu 12/01/2016 r.

Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu