



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Cepiva proti virusu HPV: EMA potrjuje, da ni dokazov, da povzročajo sindrom CRPS ali POTS

Poročila o cepljenju proti virusu HPV v skladu s pričakovanji v tej starostni skupini

19. novembra je agencija EMA zaključila svoj pregled dokazov v zvezi s poročili, da cepiva proti humanemu papiloma virusu (HPV) pri mladih ženskah povzročajo kompleksni regionalni bolečinski sindrom (CRPS) in sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Cepljenje s temi cepivi se opravi za zaščito pred rakom materničnega vratu, drugimi oblikami raka, povezanimi z virusom HPV, in predrakavimi obolenji. V skladu s prvotnimi priporočili je agencija EMA potrdila, da ni dokazov o vzročni povezavi med cepivi (Cervarix, Gardasil/Silgard in Gardasil 9) in razvojem sindroma CRPS ali POTS. Zato ni razloga za spreminjanje načina uporabe cepiv ali obstoječih informacij o zdravlilu.

Sindrom CRPS je sindrom kronične bolečine, ki prizadene okončino, medtem ko je sindrom POTS bolezensko stanje, pri katerem se srčni utrip nenormalno dvigne pri usedanju ali vstajanju, bolezen pa spremljajo še drugi simptomi, kot so omotica, omedlevica in oslabelost, kot tudi glavobol, bolečine, slabost in utrujenost. Pri nekaterih bolnikih lahko resno vplivata na kakovost življenja. Znano je, da se sindroma pojavljata med splošnim prebivalstvom, vključno z mladostniki, ne glede na cepljenje.

Simptomi sindromov CRPS in POTS se lahko prekrivajo z drugimi bolezenskimi stanji, zato je diagnostika tako med splošnim prebivalstvom kot tudi pri cepljenih posameznikih težavna. Vendar pa razpoložljive ocene kažejo, da se sindrom CRPS med splošnim prebivalstvom na leto pojavi pri približno 150 dekletih in mladih ženskah, starih od 10 do 19 let, na milijon, sindrom POTS pa se na leto pojavi pri vsaj 150 dekletih in mladih ženskah na milijon. S pregledom niso dokazali, da se pojavnost sindromov pri cepljenih dekletih razlikuje od pričakovane pojavnosti v tej starostni skupini, tudi z upoštevanjem morebitnega pomanjkljivega poročanja. Pregled je pokazal, da se nekateri simptomi sindromov CRPS in POTS lahko prekrivajo s sindromom kronične utrujenosti (CFS, znanim tudi kot mialgični encefalomyelitis oziroma ME). Številna poročila, zajeta v pregledu, vključujejo značilnosti sindroma CFS, nekateri bolniki pa imajo diagnozo tako sindroma POTS kot tudi sindroma CFS. Zatorej so bili še posebej pomembni rezultati velike objavljene študije, ki niso pokazali povezave med cepivom proti virusu HPV in sindromom CFS.

Pregled agencije je vključeval objavljene raziskave, podatke iz kliničnih preskušanj in poročila o domnevnih neželenih učinkih, o katerih so poročali bolniki in zdravstveni delavci, kot tudi podatke, ki so jih priskrbele države članice. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri agenciji EMA je bil odgovoren za prvotni pregled. Ta se je pri oblikovanju svojih priporočil posvetoval s



skupino vodilnih strokovnjakov s tega področja in upošteval podrobne informacije, ki jih je prejel od številnih skupin bolnikov, ki so prav tako opozarjali na vpliv, ki jih imata lahko omenjena sindroma na bolnike in njihove družine.

Izsledki odbora PRAC so bili posredovani Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji skupaj z naknadnimi navedbami skupin bolnikov. Odbor CHMP se je strinjal, da razpoložljivi dokazi ne podpirajo trditve, da cepiva proti virusu HPV povzročajo sindroma CRPS in POTS. Zatorej za ta zdravila ni priporočil nobenih sprememb pogojev izdaje dovoljenja za promet z zdravilom ali informacij o zdravilu.

Pregled je pokazal, da je bilo do zdaj s temi cepivi cepljenih več kot 80 milijonov deklet in žensk po vsem svetu. V nekaterih evropskih državah je bilo cepljenih 90 % posameznic v starostni skupini, za katero se cepljenje priporoča. Pričakuje se, da bo uporaba teh cepiv preprečila številne primere raka materničnega vratu (rak, ki v Evropi vsako leto povzroči 20 000 smrti) in drugih vrst raka ter bolezni, ki jih povzroča virus HPV. Koristi cepiv proti virusu HPV so zatorej še vedno večje od znanih neželenih učinkov. Varnost teh cepiv bo, kot pri vseh ostalih zdravilih, še naprej skrbno spremljana in upoštevana bodo vsi novi razpoložljivi dokazi o neželenih učinkih.

Priporočilo odbora CHMP je bilo poslano Evropski komisiji, ki ga je podprla in izdala končno pravno zavezujočo odločbo. Poročilo o oceni z dokazi, ki podpirajo pregled agencije, je na voljo na spletni strani agencije EMA.

Informacije za bolnike

- Virus HPV (humani papiloma virus) je eden od glavnih povzročiteljev raka materničnega vratu in nekaterih drugih oblik raka kot tudi drugih obolenj, kot so na primer genitalne bradavice. Pričakuje se, da bodo cepiva proti virusu HPV preprečila številne primere tovrstnih obolenj.
- Pri dekletih, ki so bila cepljena s cepivi proti virusu HPV, so poročali o pojavljanju sindromov CRPS in POTS. Sindrom CRPS povzroča dolgotrajno bolečino v okončinah, sindrom POTS pa je povezan s povečanim srčnim utripom pri vstajanju, ki ga spremljajo različni drugi simptomi, vključno z omotico, oslabelostjo, bolečino, občutkom slabosti in utrujenostjo. Znano je, da so lahko pri nekaterih obolelih dekletih ti sindromi dolgotrajni in močno vplivajo na kakovost življenja.
- Sindroma CRPS in POTS je težko diagnosticirati. Med splošnim prebivalstvom so o njima poročali že pred uvedbo cepiv proti virusu HPV. Simptomi se pogosto prekrivajo s simptomi drugih bolezni, kot je na primer sindrom kronične utrujenosti.
- Skrben pregled razpoložljivih dokazov je privedel do zaključka, da pojavnost sindromov CRPS in POTS pri cepljenih dekletih ni višja od pričakovane pojavnosti pri dekletih med splošnim prebivalstvom (približno 150 primerov sindroma CRPS in vsaj 150 primerov sindroma POTS na milijon vsako leto) ter da ni dokazov, da so lahko cepiva povod za nastanek teh sindromov. Pregled je upošteval primere, o katerih ne poročajo kot o sindromih CRPS in POTS, vendar imajo znake in simptome, ki kažejo na to.
- Zatorej ni priporočil za spremembo načina uporabe cepiv, prav tako pa se niso spremenile informacije za predpisovanje teh cepiv.
- Bolniki ali družine, ki jih kar koli skrbi, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Redno spremljanje poročil o domnevnih neželenih učinkih je sprožilo vprašanja o možni povezavi med uporabo cepiv proti virusu HPV in sindromoma CRPS in POTS.
- Sindrom CRPS (kompleksni regionalni bolečinski sindrom) je opredeljen kot stalna bolečina, nesorazmerna z dogodkom, ki jo je izzval (navadno epizoda travme ali imobilizacija okončine) ter je povezan s senzoričnimi, sudomotoričnimi, motoričnimi in distrofnimi spremembami. Običajno je omejen na eno okončino.
- Pri bolnikih s sindromom POTS (sindrom posturalne ortostatske tahikardije) običajno prihaja do nenormalnega dviga srčnega utripa pri vstajanju, brez ortostatske hipotenzije. Spremljajo ga simptomi (npr. vrtoглаvica, sinkopa, oslabelost, glavoboli, kronične bolečine, gastrointestinalni simptomi in utrujenost), ki se razlikujejo od bolnika do bolnika.
- Simptomi, še posebej pri sindromu POTS, se lahko prekrivajo s simptomi drugih bolezni, kot je na primer sindrom kronične utrujenosti, in bolniki imajo lahko diagnozo tako sindroma kronične utrujenosti kot sindroma POTS.
- Razpoložljive ocene kažejo, da se sindrom CRPS med splošnim prebivalstvom na leto pojavi pri približno 150 dekletih in mladih ženskah, starih od 10 do 19 let, na milijon, sindrom POTS pa se na leto pojavi pri vsaj 150 dekletih in mladih ženskah na milijon.
- S pregledom niso dokazali, da se splošna pojavnost teh sindromov pri cepljenih dekletih razlikuje od pričakovane pojavnosti v tej starostni skupini, tudi z upoštevanjem možnih scenarijev pomanjkljivega poročanja in poročil, ki niso v celoti izpolnjevali diagnostičnih kriterijev za ta sindroma. Glede na to, da številna poročila vključujejo značilnosti sindroma kronične utrujenosti, so bili prav tako kot pomembni upoštevani dokazi, vključno z veliko objavljeno študijo,¹ pri katerih ni bilo povezave med sindromom kronične utrujenosti in cepivi proti virusu HPV.
- Zatorej ni priporočil za spremembo informacij o zdravlilu ali za spremembo načina uporabe cepiv proti virusu HPV. Koristi cepiv proti virusu HPV so še vedno večje od njihovih tveganj. Pričakuje se, da se z uporabo teh cepiv preprečijo številni primeri raka materničnega vratu kot tudi drugih vrst raka ter bolezni, ki jih povzroča virus HPV.

Zgornja priporočila so osnovana na analizah kliničnih preskušanj in podatkov dejavnosti v obdobju trženja ter vključujejo pregled objavljene literature, spontana poročila o domnevnih neželenih učinkih, poročila, ki so jih predložile države članice, kot tudi podatke drugih držav in informacije, ki jih je prostovoljno posredovala javnost. Agencija se je prav tako posvetovala s skupino strokovnjakov za ta sindroma ter za nevrologijo, kardiologijo in farmakoepidemiologijo.

Več o zdravlilu

Cepiva proti virusu HPV so v Evropski uniji na voljo pod imeni Gardasil/Silgard, Gardasil 9 in Cervarix. Cepivo Gardasil je od septembra 2006 odobreno za uporabo pri moških in ženskah za preprečevanje predrakavih izrastkov, raka materničnega vratu in zadnjika ter genitalnih bradavic. Vsebuje antigene (beljakovine, ki pomagajo proizvajati protitelesa) proti 4 tipom virusa HPV (tip 6, 11, 16 in 18). Cepivo

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.

Gardasil 9 (odobreno junija 2015) se uporablja podobno, vendar vsebuje antigene za 9 tipov virusa (tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58). Cepivo Cervarix je odobreno od septembra 2007 za uporabo pri ženskah in dekletih za zaščito pred predrakavimi izrastki ter rakom materničnega vratu in genitalij. Vsebuje antigene za tipa virusa 16 in 18. Po odobritvi so cepiva uvedli v državne programe cepljenja v številnih državah. Ocenjuje se, da je bilo s cepivom Gardasil/Silgard cepljenih več kot 63 milijonov, s cepivom Cervarix pa več kot 19 milijonov deklet in žensk po vsem svetu.

Več o postopku

Pregled cepiv proti virusu HPV je Evropska komisija pričela 9. julija 2015 na zahtevo Danske v skladu z 20. členom Uredbe (ES) št. 726/2004.

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije. Končna faza postopka pregleda je bilo sprejetje pravno zavezujoče odločbe s strani Evropske komisije, ki stopi v veljavo v vseh državah članicah EU dne 12/01/2016.

Stopite v stik z našo tiskovno predstavnico

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-naslov: press@ema.europa.eu