



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 listopad 2015
EMA/749763/2015

Szczepionki przeciwko HPV: EMA informuje, że dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem a wystąpieniem zespołów CRPS i POTS

Zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych po szczepieniach przeciwko HPV są zgodne z tym, czego można się spodziewać w tej grupie wiekowej

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła przegląd danych związanych ze zgłoszeniami dwóch zespołów: kompleksowego zespołu bólu regionalnego (complex regional pain syndrome - CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (postural orthostatic tachycardia syndrome - POTS) u młodych kobiet po podaniu szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus - HPV). Szczepienia te są wykonywane profilaktycznie w celu ochrony przed rakiem szyjki macicy oraz innymi rodzajami nowotworów oraz stanów przednowotworowych powiązanych z HPV. Zgodnie ze swoim wstępnym zaleceniem, EMA potwierdza, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix, Gardasil/Silgard i Gardasil 9) oraz występowaniem CRPS lub POTS. Dlatego też nie ma uzasadnienia do zmian w stosowaniu tych szczepionek lub aktualizowania obecnie obowiązujących druków informacyjnych.

CRPS jest przewlekłym zespołem wywołującym bóle kończyny, natomiast POTS powoduje odbiegające od normy przyspieszenie pracy serca związane z siadaniem lub wstawaniem, w połączeniu z objawami takimi, jak zawroty głowy, omdlenia i osłabienie oraz bólami głowy, bólami, nudnościami i zmęczeniem. W niektórych przypadkach schorzenie poważnie wpływa na jakość życia. Objawy te występują w całej populacji, w tym u nastolatków, niezależnie od szczepienia.

Objawy CRPS i POTS mogą się nakładać na inne schorzenia, co utrudnia diagnozę, zarówno w ogólnej populacji, jak i u osób szczepionych. Jednak z dostępnych danych szacunkowych wynika, że w populacji ogólnej CRPS może wystąpić u około 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion, w wieku od 10 do 19 lat oraz u co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet może wystąpić POTS, każdego roku. W ramach analizy nie stwierdzono, żeby występowanie tych zespołów u dziewcząt szczepionych odbiegało od normalnej częstości występowania tych chorób w tych grupach wiekowych, nawet biorąc pod uwagę że nie wszystkie przypadki są zgłaszane. W przeglądzie danych zwrócono uwagę na to, że niektóre objawy CRPS i POTS mogą się pokrywać z objawami zespołu przewlekłego zmęczenia (chronic fatigue syndrome - CFS), określanego także jako zapalenie mózgowo-rdzeniowe z mialgią (myalgic encephalomyelitis - ME). Wiele ze zgłoszeń uwzględnionych w przeglądzie danych miało cechy CFS, a niektórzy pacjenci mieli zdiagnozowane zarówno POTS, jak i CFS. Wyniki szeroko opublikowanego



badania, które nie wykazało żadnego związku między szczepionką HPV a CFS, miały zatem szczególne znaczenie.

Przegląd danych przeprowadzony przez Agencję obejmował opublikowane badania, dane z badań klinicznych i zgłoszenia podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych od pacjentów i lekarzy, a także dane dostarczone przez państwa członkowskie. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) odpowiada za wstępną analizę. W ramach opracowywania swoich zaleceń Komitet PRAC skonsultował się także z grupą wiodących ekspertów w tej dziedzinie, oraz wziął pod uwagę szczegółowe informacje przekazane przez szereg grup pacjentów, które także podkreślały wpływ, jaki te schorzenia mają na pacjentów i ich rodziny.

Wyniki prac Komitetu PRAC przekazano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), wraz z dalszymi prezentacjami przygotowanymi przez grupy pacjentów. Komitet CHMP doszedł do wniosku, że dostępne dowody nie potwierdzają, że CRPS i POTS są wywoływane przez szczepionki HPV. Z tego powodu nie zaleca zmian w warunkach dopuszczania do obrotu oraz w drukach informacyjnych dla tych leków.

Przegląd danych stwierdza, że ponad 80 milionów dziewcząt i kobiet zostało zaszczepionych, a w niektórych krajach europejskich szczepienia podano 90% osób z grup wiekowych zalecanych do szczepień. Oczekuje się, że szczepienia pomogą w zapobieganiu przypadkom raka szyjki macicy, który powoduje 20 000 przypadków zgonów w Europie rocznie oraz innym rodzajom nowotworów oraz chorób spowodowanych przez HPV. Dlatego, korzyści ze stosowania szczepionek HPV nadal przeważają nad znanymi działaniami niepożądanymi. Bezpieczeństwo tych szczepionek, podobnie jak innych leków, będzie nadal starannie monitorowane i uwzględni wszelkie przyszłe, nowe dane dotyczące działań niepożądanych, w miarę ich dostępności.

Stanowisko Komitetu CHMP zostanie przekazane Komisji Europejskiej, która przyjmie wiążącą decyzję. Raport zawierający dane, na których opiera się ocena przeprowadzona przez Agencję, zostanie wkrótce opublikowany na stronie internetowej EMA.

Informacje dla pacjentów

- HPV (wirus brodawczaka ludzkiego) jest najczęstszą przyczyną nowotworu szyjki macicy oraz niektórych innych rodzajów nowotworów, jak i innych chorób takich, jak kłykciny (brodawki) narządów płciowych. Szczepionki przeciwko HPV mają zapobiegać występowaniu tego rodzaju chorób.
- Pojawiły się zgłoszenia dwóch zespołów - CRPS i POTS, u dziewcząt, które zostały zaszczepione przeciwko HPV. CRPS wywołuje długotrwałe bóle kończyny, a POTS jest związany z przyspieszoną pracą serca podczas wstawania, oraz innymi objawami obejmującymi zawroty głowy, osłabienie, ból, uczucie nudności oraz zmęczenie. Uważa się, że wpływ na jakość życia niektórych z dziewcząt dotkniętych tymi zespołami, może być znaczny i długotrwały.
- CRPS i POTS trudno zdiagnozować. Ich występowanie w ogólnej populacji było zgłaszane jeszcze zanim szczepionki przeciwko HPV stały się dostępne. Objawy często pokrywają się z innymi chorobami, np. zespołem przewlekłego osłabienia.
- Na podstawie szczegółowego przeglądu wszystkich dostępnych danych wywnioskowano, że występowanie CRPS i POTS u zaszczepionych dziewcząt nie jest częstsze, niż można by oczekiwać u dziewcząt w populacji ogólnej (około 150 przypadków CRPS i przynajmniej 150 przypadków POTS na milion każdego roku), oraz że nie ma dowodów na to, że szczepionki mogą być przyczyną

występowania tych zespołów. Przegląd danych uwzględnił przypadki nie zgłoszone jako CRPS lub POTS, ale z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi te stany.

- Z powyższych przyczyn nie zaleca się wprowadzania zmian w stosowaniu szczepionek oraz w drukach informacyjnych tych szczepionek.
- Pacjenci i ich rodziny powinni, w razie wątpliwości, skonsultować się ze swoim lekarzem.

Informacje dla osób wykonujących zawód medyczny

- W ramach rutynowego monitorowania zgłoszeń działań niepożądanych, pojawiły się wątpliwości co do potencjalnego związku między zastosowaniem szczepionek HPV, a występowaniem zespołów CRPS i POTS.
- CRPS (kompleksowy zespół bólu regionalnego) jest definiowany jako stały ból nieproporcjonalny do wywołującego wydarzenia (zazwyczaj uraz lub unieruchomienie kończyny), oraz jest wiązany ze zmianami czuciowymi, związanymi z wydzielaniem potu, motorycznymi i dystroficznymi. Zazwyczaj ogranicza się do jednej kończyny.
- Pacjenci cierpiący na POTS (zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej) zazwyczaj wykazują odbiegające od normy przyspieszenie pracy serca podczas wstawania, bez niedociśnienia ortostatycznego. Towarzyszą temu objawy (np. zawroty głowy, omdlenia, osłabienie, bóle głowy, przewlekłe bóle, objawy układu pokarmowego i zmęczenie), które różnią się w zależności od pacjentów.
- Objawy, w szczególności zespołu POTS, mogą nakładać się na inne choroby, np. zespół przewlekłego zmęczenia, a pacjenci mogą mieć zarówno zdiagnozowany zespół przewlekłego zmęczenia, jak i POTS.
- Dostępne dane szacunkowe sugerują, że w ogólnej populacji, każdego roku, ok. 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion, w wieku od 10 do 19 lat może zachorować na CRPS, a co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion może zachorować na POTS.
- Przegląd danych nie wykazał żadnych dowodów na to, żeby częstość występowania tych objawów u dziewcząt zaszczepionych odbiegała od normy dla tej grupy wiekowej, nawet biorąc pod uwagę że nie wszystkie przypadki działań niepożądanych są zgłaszane i że część zgłoszeń nie spełnia kryteriów klinicznych dla tych objawów. Biorąc pod uwagę, że wiele zgłoszeń ma cechy zespołu przewlekłego zmęczenia, wzięto także pod uwagę dane z dużego opublikowanego badania¹, które nie wykazało związku między zespołem przewlekłego zmęczenia, a szczepionkami HPV.
- Wobec powyższego, nie zaleca się wprowadzania zmian w drukach informacyjnych lub w stosowaniu szczepionek przeciwko HPV. Korzyści ze stosowania szczepionek HPV nadal przeważają nad ryzykiem. Oczekuje się, że stosowanie tych szczepionek zapobiegnie wielu przypadkom raka szyjki macicy, jak i innym nowotworom i chorobom wywołanym przez HPV.

Powyższe zalecenia są oparte na analizach badania klinicznego oraz danych porejstracyjnych w tym przeglądzie opublikowanego piśmiennictwa fachowego, zgłoszeń spontanicznych podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych, zgłoszeń przekazanych przez państwa członkowskie, jak i informacjach z innych państw oraz informacjach przekazanych przez obywateli. Agencja skonsultowała się także z grupą ekspertów w zakresie tych objawów, z dziedziny neurologii, kardiologii i farmakoepidemiologii.

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.

Dodatkowe informacje o leku

Szczepionki HPV są dostępne w Unii Europejskiej pod nazwami Gardasil/Silgard, Gardasil 9, oraz Cervarix. Gardasil został dopuszczony do obrotu we wrześniu 2006 zarówno dla kobiet, jak i dla mężczyzn w celu zapobiegania zmianom przednowotworowym oraz nowotworowi szyjki macicy, odbytu oraz kłykcin na narządach płciowych. Zawiera antygeny (białka pomagające w produkcji przeciwciał) chroniące przed czterema rodzajami wirusa HPV (typu 6, 11, 16 i 18). Gardasil 9 (dopuszczony do obrotu w czerwcu 2015) jest stosowany podobnie, ale zawiera antygeny przeciwko 9 rodzajom wirusa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58). Cervarix został dopuszczony do obrotu we wrześniu 2007 do stosowania u kobiet i dziewcząt, w celu ochrony przed zmianami przednowotworowymi oraz w celu ochrony przed nowotworem szyjki macicy i narządów płciowych. Zawiera antygeny przeciwko rodzajowi 16 i 18 wirusa. Szczepionki zostały wprowadzone do narodowych programów szczepień w wielu krajach. Szacuje się, że szczepionką Gardasil/Silgard zaszczepiono ponad 63 miliony dziewcząt i kobiet i ponad 19 milionów szczepionką Cervarix.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla szczepionek przeciwko HPV został zainicjowany przez Komisję Europejską na wniosek Danii, na podstawie art. 20 Rozporządzenia (WE) Nr 726/2004.

Przegląd został przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) , odpowiadający za ocenę bezpieczeństwa produktów leczniczych ludzkich, który przedstawia swoje zalecenia. Zalecenia PRAC zostały przekazane Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), odpowiedzialnemu za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął ostateczną opinię. Ostatnim etapem procedury przeglądu danych jest przyjęcie przez Komisję Europejską prawnie wiążącej decyzji, obowiązującej w całej UE.