



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 November 2015
EMA/749763/2015

Vaccini HPV: l'EMA conferma che l'evidenza disponibile non supporta una relazione causale tra i vaccini HPV e CRPS o POTS

Le segnalazioni dopo vaccinazione HPV sono coerenti con quanto atteso in questa fascia di età

L'EMA ha ora completato la sua revisione dell'evidenza derivante dalle segnalazioni della sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) e della sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) insorte in giovani donne cui sono stati somministrati i vaccini HPV. Questi vaccini sono utilizzati per proteggere da cancro della cervice uterina, altri tumori maligni HPV-correlati e lesioni precancerose. In linea con le sue raccomandazioni iniziali, l'EMA conferma che l'evidenza non supporta la relazione causale tra i vaccini (Cervarix, Gardasil/Silgard and Gardasil-9) e l'insorgenza di CRPS o POTS. Dunque non c'è ragione di cambiare il modo in cui i vaccini sono usati o modificare le attuali informazioni del prodotto.

La CRPS è una sindrome cronica dolorosa che colpisce un arto, mentre la POTS è una condizione in cui la frequenza cardiaca aumenta in maniera anomala mentre ci si siede o ci si alza, e si associa a sintomi come vertigini, debolezza, svenimento, mal di testa, dolori, disturbi, nausea e stanchezza. In alcuni pazienti la qualità di vita può essere influenzata in maniera severa. E' riconosciuto che tali sindromi si verificano nella popolazione generale, incluse le adolescenti, indipendentemente dalla vaccinazione.

I sintomi di CRPS e POTS possono sovrapporsi ad altre condizioni, rendendo difficile la diagnosi sia nella popolazione generale che negli individui vaccinati. Tuttavia, le stime disponibili suggeriscono che ogni anno nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne ogni milione di abitanti, nel gruppo di età tra 10 e 19 anni, possano sviluppare CRPS ed almeno 150 ragazze e giovani donne ogni milione di abitanti l'anno possano sviluppare POTS. La revisione non ha fornito evidenze che l'insorgenza complessiva di queste sindromi in ragazze vaccinate sia diversa dall'insorgenza attesa in questo gruppo di età, anche tenendo in considerazione la sottosegnalazione. La revisione ha evidenziato che alcuni sintomi di CRPS e POTS possono sovrapporsi alla sindrome da fatica cronica (CFS, anche nota come encefalomielite mialgica o ME). Molte delle segnalazioni considerate nella revisione hanno caratteristiche di CFS ed alcuni pazienti hanno ricevuto diagnosi sia di POTS che CFS. I risultati di un ampio studio pubblicato, che non hanno evidenziato un legame tra vaccini HPV e CFS, sono stati pertanto particolarmente rilevanti.



La revisione dell'Agenzia ha considerato ricerche pubblicate, dati provenienti da studi clinici e segnalazioni di sospette reazioni avverse da pazienti e personale sanitario, così come dati forniti dagli Stati Membri. Il PRAC (European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) è stato responsabile della revisione iniziale. Nel formulare le sue raccomandazioni esso ha anche consultato un gruppo dei maggiori esperti nel settore, e tenuto in considerazione informazioni dettagliate ricevute da vari gruppi di pazienti che hanno anche messo in evidenza l'impatto che queste sindromi possono avere su pazienti e famiglie. I risultati del PRAC sono stati comunicati al Comitato per Medicinali per uso umano (CHMP), insieme ad ulteriori dichiarazioni dei gruppi di pazienti. Il CHMP ha concordato che le evidenze disponibili non supportano che CRPS e POTS siano causate da vaccini HPV. Esso pertanto non ha raccomandato nessun cambiamento alle condizioni di autorizzazione o alle attuali informazioni del prodotto.

La revisione ha considerato che più di 80 milioni di ragazze e donne nel mondo hanno finora ricevuto questi vaccini, ed in alcuni paesi europei è stato vaccinato il 90% del gruppo di età per il quale è raccomandata la vaccinazione. E' atteso che questo vaccino prevenga molti casi di cancro della cervice uterina (cancro del collo dell'utero, responsabile di oltre 20.000 morti in Europa ogni anno) e vari altri tipi di cancro e condizioni causate da HPV. I benefici dei vaccini HPV quindi continuano ad essere superiori agli eventi avversi noti. La sicurezza di questi vaccini, come per tutti i farmaci, continuerà ad essere attentamente monitorata e sarà preso in considerazione ogni ulteriore nuova evidenza degli eventi avversi che si renderà disponibile.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea per una decisione legalmente vincolante. Il rapporto di valutazione contenente le evidenze che supportano la revisione dell'Agenzia sarà pubblicato in tempi brevi sul sito dell'EMA.

Informazioni per i pazienti

- HPV (papilloma umano) è una delle maggiori cause di cancro della cervice uterina umana (collo dell'utero) ed alcuni altri tumori maligni, così come altre condizioni come condilomi genitali. E' atteso che i vaccini HPV prevengano molti casi di queste condizioni.
 - Ci sono state segnalazioni di due sindromi, CRPS e POTS in ragazze a cui erano stati somministrati vaccini HPV. CRPS determina dolore di lunga durata ad un arto e POTS è associata ad un aumento della frequenza cardiaca alzandosi in piedi, insieme a vari sintomi incluso vertigini, debolezza, dolore, malessere e stanchezza. E' riconosciuto che in alcune ragazze affette queste sindromi possano essere di lunga durata ed influenzare in maniera severa la qualità di vita.
 - CRPS e POTS sono difficili da diagnosticare. Casi clinici sono stati riportati nella popolazione generale prima che i vaccini per HPV fossero disponibili. I sintomi spesso si sovrappongono ad altre condizioni come la sindrome da fatica cronica.
 - Una attenta revisione delle evidenze disponibili ha concluso che l'insorgenza di CRPS e POTS in giovani vaccinate non è più alta di quella attesa nelle ragazze della popolazione generale (circa 150 casi di CRPS ed almeno 150 di POTS per milione ogni anno), e che non c'è evidenza che il vaccino possa scatenare queste sindromi. La revisione ha tenuto in considerazione casi non riportati come CRPS e POTS ma con segni e sintomi suggestivi di queste condizioni.
 - Non ci sono dunque raccomandazioni per modificare il modo in cui i vaccini sono usati e non sono stati apportati cambiamenti alle informazioni prescrittive per questi vaccini.
 - I pazienti o le famiglie che hanno qualsiasi preoccupazione devono rivolgersi al proprio medico curante.
-

Informazioni per personale sanitario

- La sorveglianza di routine delle sospette reazioni avverse ha sollevato dei quesiti sulla potenziale associazione tra l'uso dei vaccini HPV e le due sindromi, CRPS e POTS.
- CRPS (sindrome dolorosa regionale complessa) è definita come un dolore persistente che è sproporzionato con l'evento scatenante (tipicamente un episodio di trauma o immobilizzazione dell'arto) ed è associata a alterazioni di sensibilità, sudorazione, motilità e distrofie cutanee. E' generalmente limitata ad un singolo arto.
- I pazienti con POTS (sindrome da tachicardia posturale ortostatica) tipicamente mostrano aumenti anomali della frequenza cardiaca nella posizione eretta, senza ipotensione ortostatica. Questi sono accompagnati da sintomi (es. vertigini, sincope, debolezza, fastidi cronici e dolori, sintomi gastrointestinali e stanchezza) che differiscono tra i pazienti.
- I sintomi, in particolare della POTS, possono sovrapporsi ad altre condizioni come sindrome da fatica cronica, ed i pazienti possono avere una diagnosi sia di fatica cronica che di POTS.
- Stime disponibili suggeriscono che nella popolazione generale circa 150 ragazze e giovani donne per milione tra 10 e 19 anni possano sviluppare CRPS ogni anno ed almeno 150 ragazze e giovani donne per milione possano sviluppare POTS ogni anno.
- La revisione non ha trovato alcuna evidenza che l'insorgenza complessiva di queste sindromi in ragazze vaccinate sia diversa da quanto atteso in questi gruppi di età, anche tenendo in considerazione una varietà di possibili scenari come la sottosegnalazione e segnalazioni che non rispettano del tutto i criteri diagnostici di queste sindromi. Dal momento che molte segnalazioni hanno caratteristiche della sindrome da fatica cronica è stata considerata rilevante anche l'evidenza di un ampio studio pubblicato¹ che non ha mostrato associazione tra la sindrome da fatica cronica e vaccini HPV.
- Non ci sono dunque raccomandazioni per modificare le informazioni del prodotto o il modo in cui i vaccini HPV sono usati. I benefici dei vaccini HPV continuano ad essere superiori ai loro rischi. E' atteso che questi vaccini prevenano molti casi di cancro della cervice uterina così come altri tipi di tumore maligno ed altre condizioni causate da HPV.

Le raccomandazioni di cui sopra sono basate su analisi di studi clinici e dati post-marketing ed includono la revisione di pubblicazioni scientifiche, segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, segnalazioni inviate dagli Stati Membri così come informazioni da altri paesi ed informazioni sottomesse volontariamente dal pubblico. L'Agenzia ha anche consultato un gruppo di esperti in queste sindromi ed in neurologia, cardiologia e farmacoepidemiologia.

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.

Ulteriori informazioni sul farmaco

I vaccini HPV sono disponibili nell'Unione Europea con i nomi di Gardasil/Silgard, Gardasil 9, e Cervarix. Gardasil è autorizzato dal Settembre 2006, ed è approvato per l'uso in maschi e femmine per prevenire lesioni precancerose, cancro nella cervice e nell'ano e condilomi genitali. Esso contiene antigeni (proteine che stimolano la produzione di anticorpi) contro 4 tipi di HPV (tipi 6, 11, 16 e 18). Gardasil 9 (approvato nel Giugno 2015) è usato in maniera simile, ma contiene antigeni per 9 tipi del virus (tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Cervarix è approvato da Settembre 2007 per proteggere da lesioni precancerose e cancro nella cervice ed nell'area genitale. Esso contiene antigeni per i tipi 16 e 18 del

virus. In seguito alla loro approvazione i vaccini sono stati inseriti nei programmi nazionali di immunizzazione di molti paesi. Si stima che 63 milioni di ragazze e donne nel mondo siano state vaccinate con Gardasil/Silgard e più di 19 milioni con Cervarix.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei vaccini HPV è stata iniziata il 9 luglio 2015 dalla Commissione Europea su richiesta della Danimarca, in base all'articolo 20 del Regolamento (EC) No 726/2004.

La revisione è stata inizialmente condotta dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), il Comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza che ha prodotto una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), responsabile per questioni riguardanti farmaci per uso umano, che ha adottato l'opinione finale dell'Agenzia. Il passaggio finale della procedura di revisione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione legalmente vincolante applicabile a tutti gli Stati Membri Europei.

Contact our press officer

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu
