



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV vaktsiinid: Euroopa Ravimiamet kinnitab, et tõendid ei toeta CRPS-i või POTS-i põhjustamist

HPV-vastase vaktsineerimise järgsed teated on kooskõlas selles vanuserühmas oodatuga

19. novembril lõpetas Euroopa Ravimiamet tõendite ülevaatamise seoses aruannetega kahe sündroomi – kompleksse regionaalse valusündroomi (CRPS) ja posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi (POTS) kohta noortel naistel, kes on saanud inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiine. Neid vaktsiine manustatakse naiste kaitsmiseks emakakaelavähi ja muude HPV-ga seotud vähkide ning vähieelsete seisundite eest. Kooskõlas oma algsete soovitustega kinnitas Euroopa Ravimiamet, et tõendid ei toeta põhjuslikku seost vaktsiinide (Cervarix, Gardasil/Silgard ja Gardasil 9) ja CRPS-i või POTS-i tekkimise vahel. Seetõttu puudub põhjus muuta vaktsiinide kasutamise viisi või praegust ravimiteavet.

CRPS on üht jäset mõjutav krooniline valusündroom ja POTS on seisund, mille korral südame löögisagedus istudes või püsti tõustes ebanormaalselt suureneb koos selliste sümptomitega nagu pearinglus, minestamine ja nõrkus ning peavalu, muud valud, iiveldus ja kurnatus. Mõnedel patsientidel võivad need tugevalt elukvaliteeti mõjutada. On teada, et mainitud sündroomid esinevad üldises populatsioonis, sealhulgas noorukitel, sõltumata vaktsineerimisest.

CRPS-i ja POTS-i sümptomid võivad kattuda teiste seisunditega, muutes diagnoosimise raskeks nii üldpopulatsioonis kui ka vaktsineeritud isikutel. Siiski viitavad olemasolevad hinnangud, et üldpopulatsioonis võib CRPS tekkida ligikaudu 150-l 10–19-aastaselt tüdrukul ja noorel naisel miljonist igal aastal ning POTS võib tekkida vähemalt 150 tüdrukul ja noorel naisel miljonist igal aastal. Ülevaade ei leidnud mingeid tõendeid, et nende sündroomide üldine esinemine vaktsineeritud tüdrukutel oleks eeldatavast esinemisest nendes vanuserühmades erinev, isegi arvestades võimalikku alateatamist. Ülevaates märgiti, et CRPS-i ja POTS-i mõned sümptomid võivad kattuda kroonilise kurnatuse sündroomiga (CFS, samuti tuntud nime all müalgiline entsefalomüeliit ehk ME). Paljudes ülevaates kaalutud teadetes esinesid CFS-i tunnused ja mõnedel patsientidel oli diagnoositud nii POTS kui ka CFS. Ulatusliku avaldatud uuringu tulemused, mis ei näidanud seost HPV vaktsiini ja CFS-i vahel, olid seetõttu eriti asjakohased.

Euroopa Ravimiameti ülevaade hõlmas avaldatud teadusuuringuid, kliiniliste uuringute andmeid ja kahtlustatavate kõrvaltoimete teateid patsientidelt ning tervishoiutöötajatelt, samuti liikmesriikide esitatud andmeid. Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamiskomitee vastutas algse ülevaate eest. Soovitusteni jõudmisel konsulteeris komitee ka valdkonna juhtivate ekspertidega ja arvestas



mitmelt patsientide rühmalt saadud üksikasjalikke andmeid. Need rõhutasid samuti mõju, mis neil sündroomidel võib patsientidele ja nende perekondadele olla.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leiud edastati Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteele koos patsientide rühmade edasiste väidetega. Inimravimite komitee nõustus, et olemasolevad tõendid ei toeta väidet, nagu põhjustaksid HPV vaktsiinid CRPS-i ja POTS-i. Seetõttu ei soovitanud komitee teha mingeid muudatusi nende ravimite litsentsitingimustesse ega ravimiteabesse.

Ülevaates tõdeti, et enam kui 80 miljonit tüdrukut ja naist üle maailma on praeguseks neid vaktsiine saanud ning mõnes Euroopa riigis on neid antud 90%-le vaksineerimise jaoks soovitatud vanuserühmas. Eeldatakse, et nende vaktsiinide kasutamine väldib palju emakakaelavähi (emakakaelavähi tõttu sureb Euroopas igal aastal üle 20 000 naise) ning HPV põhjustatavate erinevate muude vähkide ja seisundite juhte. Seetõttu on HPV vaktsiinide kasulikkus jätkuvalt suurem kui nende teadaolevate kõrvaltoimete riskid. Nagu kõigi ravimite puhul, jätkatakse ka nende vaktsiinide tähelepanelikult ohutuse jälgimist ja arvestatakse kõiki tulevasi uusi kättesaadavaks muutuvaid tõendeid kõrvaltoimete kohta.

Inimravimite komitee seisukoht saadeti Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja tegi õiguslikult siduva otsuse. Hindamisaruanne, mis sisaldab Euroopa Ravimiameti ülevaadet toetavaid tõendeid, on Euroopa Ravimiameti veebilehel.

Teave patsientidele

- HPV (inimese papilloomiviirus) on emakakaelavähi ja teatud muude vähkide, samuti muude seisundite (nagu kondüloomid) peamine põhjus. Eeldatakse, et HPV vaktsiinid ennetavad nende seisundite paljusid juhte.
- HPV vaktsiine saanud tüdrukutel on teatatud kahest sündroomist, CRPS-ist ja POTS-ist. CRPS põhjustab kauakestvat valu, mis mõjutab üht jäset, ja POTS on seotud südame löögisageduse suurenemisega püstitõusmisel koos erinevate sümptomitega, nagu pearinglus, nõrkus, valu, iiveldus ja kurnatus. Tõdetakse, et mõnedel tüdrukutel võivad need sündroomid olla kauakestvad ja mõjutada kõvasti elukvaliteeti.
- CRPS-i ja POTS-i on raske diagnoosida. Neist on üldpopulatsioonis teatatud enne, kui HPV vaktsiinid muutusid kättesaadavaks. Sümptomid kattuvad sageli teiste seisunditega, näiteks kroonilise kurnatuse sündroomi sümptomitega.
- Olemasolevate tõendite hoolikas ülevaade on järeldanud, et CRPS-i ja POTS-i esinemissagedus vaksineeritud tüdrukutel ei ole suurem, kui oleks eeldatav tüdrukute üldpopulatsioonis (ligikaudu 150 CRPS-i juhtu ja vähemalt 150 POTS-i juhtu miljoni kohta igal aastal), ning et puuduvad tõendid selle kohta, et vaksineerimine võib need sündroomid vallandada. Ülevaade arvestas juhte, millest ei olnud teatatud kui CRPS-ist ja POTS-ist, kuid mille nähud ning sümptomid viitasid nendele seisunditele.
- Seetõttu puuduvad soovitusel muuta vaktsiinide kasutamise viisi ja vaktsiinide väljakirjutamist abesse ei ole tehtud mingeid muudatusi.
- Patsiendid või perekonnad, kellel on mingeid probleeme, peavad konsulteerima oma tervishoiutöötajaga.

Teave tervishoiutöötajatele

- Kahtlustatavate kõrvaltoimete teadete rutiinne seire on tõstatanud küsimusi HPV vaktsiinide kasutamise võimaliku seose kohta kahe sündroomiga, CRPS-i ja POTS-iga.
- CRPS (kompleksne regionaalne valusündroom) on määratletud kui püsiv valu, mis on vallandava sündmuse (tüüpiliselt trauma või jäseme immobiliseerimise episood) suhtes ebaproportsionaalne ning seotud sensoorsete, sudomotoorsete, mootorsete ja düstroofiliste muutustega. Tavaliselt piirdub see ühe jäsemega.
- POTS-iga (posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom) patsientidel esineb tüüpiliselt südame löögisageduse ebanormaalne suurenemine püstitõusmisel ilma ortostaatilise hüpotensioonita. Sellega kaasnevad sümptomid (nt pearinglus, sünkoop, nõrkus, peavalud, kroonilised valud, seedetrakti sümptomid ja kurnatus), mis on erinevatel patsientidel erinevad.
- Sümptomid, eriti POTS-i sümptomid, võivad kattuda teiste seisunditega, nagu kroonilise kurnatuse sündroom, ja patsientidel võib olla nii kroonilise kurnatuse sündroomi kui ka POTS-i diagnoos.
- Olemasolevad hinnangud viitavad, et üldpopulatsioonis võib CRPS tekkida ligikaudu 150-l 10–19-aastaselt tüdrukul ja noorel naisel miljonist igal aastal ning POTS võib tekkida vähemalt 150 tüdrukul ja noorel naisel miljonist igal aastal.
- Ülevaade ei leidnud tõendeid, et nende sündroomide üldine esinemissagedus vaktsineeritud tüdrukutel erineks sellest, mida oodatakse nendes vanuserühmades, isegi arvestades erinevaid stsenaariume alateatamise kohta ja teateid, mis ei vastanud täielikult nende sündroomide diagnostilistele kriteeriumidele. Arvestades, et paljudes teadetes sisaldasid kroonilise kurnatuse sündroomi tunnused, peeti samuti oluliseks tõendeid, sealhulgas ulatuslikku avaldatud uuringut¹, mis ei näidanud mingit seost kroonilise kurnatuse sündroomi ja HPV vaktsiinide vahel.
- Seetõttu puuduvad soovitusel ravimiteabe muutmiseks või muudatusteks HPV vaktsiinide kasutamisel. HPV vaktsiinide kasulikkus on jätkuvalt suurem kui nende riskid. Eeldatakse, et nende vaktsiinide kasutamine ennetab oluliselt HPV põhjustatud emakakaelavähi ning erinevate muude vähkide ja seisundite juhtusid.

Ülaltoodud soovitusel põhinevad kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete analüüsidel ning hõlmasid avaldatud kirjanduse, kahtlustatavate kõrvaltoimete kohta esitatud spontaansete teadete, liikmesriikide esitatud teadete ning muudest riikidest pärineva teabe ning avalikkuse poolt vabatahtlikult esitatud teabe ülevaadet. Euroopa Raviamet konsulteeris samuti nende sündroomide ning neuroloogia, kardioloogia ja farmakoepidemioloogia ekspertide rühmaga.

Ravimi lisateave

HPV vaktsiinid on Euroopa Liidus müügil nimede all Gardasil/Silgard, Gardasil 9 ja Cervarix. Gardasil kiideti heaks 2006. aasta septembris ja see on heaks kiidetud kasutamiseks meestel ning naistel prekantseroossete vohandite ja emakakaela ning päaraküüsi ja kondüloomide raviks. See sisaldab antigene (valgud, mis aitavad toota antikehi) 4 HPV tüübi vastu (tüübid 6, 11, 16 ja 18). Gardasil 9 (heaks kiidetud 2015. aasta juunis) kasutatakse samamoodi, kuid see sisaldab antigene viiruse 9

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.

tüübi vastu (tüübid 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58). Cervarix on heaks kiidetud alates 2007. aasta septembrist kasutamiseks naistel ja tüdrukutel kaitseks emakakaela ning genitaalpiirkonna prekantseroosete vohandite ja vähi eest. See sisaldab viiruse 16. ja 18. tüübi antigeene. Pärast nende heakskiitmist on vaktsiinid paljudes riikides võetud kasutusele riiklikes immuniseerimisprogrammides. Hinnanguliselt on üle maailma enam kui 63 miljonit tüdrukut ja naist vaktsineeritud Gardasilii/Silgardiga ja enam kui 19 miljonit Cervarixiga.

Menetluse lisateave

HPV vaktsiinide ülevaate algatas 9. juulil 2015 Euroopa Komisjon Taani palvel määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt.

Ülevaate viis esmalt läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamiskomitee, kes koostas soovitusel. Riskihindamiskomitee soovitusel saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes võttis vastu Euroopa Raviameti lõpliku arvamuse. Ülevaatusmenetluse viimane staadium oli Euroopa Komisjoni poolt kõigis EL-i liikmesriikides kehtiva seaduslikult siduva otsuse vastuvõtmine 12.01.2016.

EMA pressiesindaja

Monika Benstetter

Tel +44 (0) 203 660 8427

E-post: press@ema.europa.eu