

Lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiinid on Euroopa Liidus heaks kiidetud alates 2006. aastast HPV-infektsiooni põhjustatud emakakaela- ja muude vähkide ennetamiseks. Kahtlustatavate kõrvaltoimete teadete rutiinne seire on tõstatanud küsimusi vaktsiinide kasutamise võimaliku seose kohta eriti kahe sündroomiga – kompleksse regionaalse valusündroomi (CRPS) ja posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomiga (POTS). Ravimiohutuse riskihindamise komitee on nende sündroomide teavet korduvalt läbi vaadanud.

9. juulil 2015 algatas Euroopa Komisjon seetõttu määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ravimiohutuse järelevalve andmete alusel ja palus Euroopa Ravimiametil neid probleeme hinnata.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee küsis müügiloa hoidjatelt andmeid ja analüüse CRPS-i ja POTS-i kohta, samuti kliiniliste uuringute ja turustamisjärgseid ohutusandmeid ning arvestas kirjanduse ülevaadet, Eudravigilance'i andmeid, liikmesriikide, sealhulgas Taani esitatud aruandeid ning Jaapanist pärit teavet ja avalikkuse poolt vabatahtlikult esitatud teavet. Küsiti nõu vaktsiinide teadusnõuanderühmalt ning nende sündroomide ja neuroloogia, kardioloogia ning farmakoepidemioloogia teistelt Euroopa ekspertidelt.

Kompleksne regionaalne valusündroom (CRPS)

CRPS on määratletud kui püsiv valu, mis on seda vallandava sündmuse suhtes ebaproportsionaalne, mis võib seostuda düsautonoomsete nähtude ja sümptomitega ning mis tavaliselt esineb ainult ühes jäsemes. CRPS järgneb tüüpiliselt traumaepisoodile, sealhulgas randmemurrule, karpaalkanali sündroomi operatsioonile või jäseme immobilisatsioonile. CRPS-sümptomite ilmumist on raske määratleda, sest sündroom diagnoositakse tavaliselt siis, kui normaalne paranemine vallandavast traumast oleks pidanud juba toimuma, ja see leitakse tavaliselt mõni aeg hiljem, kui valu püsib. Olemasolevate hinnangute alusel võib CRPS tekkida üldrahvastikus ligikaudu 150 tüdrukul ja noorel naisel vanuses 10–19 aastat miljoni kohta aastas.

Kliiniliste uuringute andmete läbivaatamine käsitles kokku 60 594 osalejat, kes kasutasid Gardasili/Silgardi ja ravimit Gardasil 9, ning 42 047 osalejat, kes kasutasid Cervarixi. Ühtki juhtu ei leitud Cervarixi ega selle võrdlusravimi kohortides. CRPS-i esinemissagedus Gardasili/Silgardi ja ravimi Gardasil 9 kliinilistes uuringutes oli vähem kui 1 juhtum 10 000 inimaasta kohta ning esinemissagedus Gardasili/Silgardi ja ravimi Gardasil 9 korral oli võrreldav vastavate platseebokohortidega.

Analüüsiti täheldatud ja eeldatavate spontaansete teadete arvu, mis sisaldas mitmeid stsenaariume seoses alateatamisega (juhtudest 1–100% teatamine) ning hõlmas teateid, mis ei vastanud täielikult sündroomi diagnostikakriteeriumidele.

Üldiselt ei viita täheldatud ja eeldatavate spontaansete teadete arvu võrdlused CRPS-i suurenenud esinemissagedusele seoses HPV-vaktsiinidega.

Ka ei tõendanud CRPS-teadete üksikasjalik läbivaatamine püsivat mustrit seoses sündroomi avaldumise ajaga pärast vaktsineerimist või seoses kliiniliste omadustega.

Teadusnõuanderühm järeldas samuti, et enamik läbivaadatud CRPS-teateid ei täitnud CRPS-i väljakujunenud diagnostikakriteeriume.

Kokkuvõttes ei toeta olemasolevad andmed HPV-vaktsiinide ja CRPS-i põhjuslikku seost.

Posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom (POTS)

POTS on süsteemne sündroom, mis on olnud teada pikka aega eri nimetuste all ja mida mõistetakse siiani vähe. Olemasolevate hinnangute järgi võib POTS tekkida vähemalt 150 tüdrukul ja noorel naisel miljoni kohta aastas. Tüüpiliselt esineb POTS-iga patsientidel püsiv tahhükardia üle 10 minuti jooksul pärast püstitõusmist, samuti on südame löögisagedus üle 120 löögi minutis või see suureneb ≥ 30 löögi võrra minutis (alla 19-aastastel lastel ja noorukitel ≥ 40 löögi võrra minutis), samas ilma arteriaalse hüpotensioonita. POTS-diagnoos ei saa põhineda ainult nendel kriteeriumidel; muud sümptomid (nt minestus, väsimus, peavalud, peapööritus, diaforees, treemor, südamepekslemine, koormustalumatus, minestuselähedane seisund püstitõusmisel) on eri patsientidel erinevad ja muus osas mittespetsiifilised.

Kliiniliste uuringute andmete läbivaatamine käsitles kokku 60 594 osalejat, kes kasutasid Gardasili/Silgardi ja ravimit Gardasil 9, ning 42 047 osalejat, kes kasutasid Cervarixi. Ühtki juhtu ei leitud Cervarixi ega selle võrdlusravimi kohortides. POTS-i esinemissagedus Gardasili/Silgardi ja ravimi Gardasil 9 kliinilistes uuringutes oli alla 1 juhu 10 000 inimaasta kohta ning esinemissagedus oli võrreldav Gardasili/Silgardi / Gardasil 9 puhul vastavate platseebokohortidega.

Üldiselt ei viita täheldatud ja eeldatavate spontaansete teadete arvu võrdlus samade stsenaariumide korral kui eespool kirjeldatud CRPS-i korral suurenenud POTS-i esinemissagedusele seoses HPV-vaktsiinidega.

Ka ei tõendanud teadete üksikasjalik läbivaatamine püsivat mustrit seoses sündroomi avaldumisajaga pärast vaktsineerimist või seoses kliiniliste omadustega.

Valdav enamik POTS-teateid pärines ühest keskusest Taanis (Brinth *et al.*, 2015)¹. See keskus on hiljuti avaldanud nende teadete kohta rohkem teavet, oletades, et tõenäoliselt oli nendest isikutest osal kroonilise väsimuse sündroom (CFS). See on kooskõlas teadusnõuanderühma järeldusega, et enamik läbivaadatud POTS-teateid võivad paremini vastata CFS-i määratlusele või vähemalt sisaldada mõnda CFS-i tunnust.

Uuringus Donegan *et al.* (2013)² hinnati isekontrollitavate juhtude sarja ülesehitust, kasutades (ja vältides sellega diferentsiaaldiagnostika küsimust vaktsineeritud ja vaktsineerimata patsientidel) CFS-diagnoose ning üldarstide suunamisi veel diagnoosimata kroonilise väsimuse sümptomite osas ning fibromüalgia, viirusejärgse sündroomi ja neurasteenia diagnooside osas. Uuringus ei leitud HPV-vaktsiini ega ühegi uuritud seisundi seost.

Kokkuvõttes ei toeta olemasolevad andmed HPV-vaktsiinide ja POTS-i põhjuslikku seost.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused

Üle 80 miljoni tüdruku ja naise üle maailma on praeguseks kasutanud neid vaktsiine, mõnes Euroopa riigis on neid kasutanud 90% vaktsineerimiseks soovitatud vanuserühmast. Eeldatakse, et nende vaktsiinide kasutamine ennetab palju HPV-tekkelise emakakaelavähi- ja muude vähkide ning seisundite juhtumeid.

CRPS- ja POTS-sümptomid võivad kattuda teiste seisunditega, raskendades nii üldrahvastiku kui ka vaktsineeritute diagnoosimist. Samas viitavad olemasolevad hinnangud, et üldrahvastikus võib CRPS

¹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus; *Vaccine*, 2015; 33(22):2602-5.

² Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*, 2013; 31(43): 4961-7

tekkida ligikaudu 150 tüdrukul ja noorel naisel vanuses 10–19 aastat miljonist aastas ning POTS vähemalt 150 tüdrukul ja noorel naisel miljonist aastas. Ülevaade ei leidnud tõendeid, et nende sündroomide üldsagedus vaktsineeritud tüdrukutel erineks eeldatavast sagedusest nendes vanuserühmades, isegi arvestades võimalikku alateatamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et nende sündroomide mõni sümptom võib kattuda kroonilise väsimuse sündroomiga (CFS ehk müalgiline entsefalomüeliit, ME). Suure avaldatud uuringu² tulemused ei tõendanud HPV-vaktsiini ja CFS-i seost. Et ülevaates käsitletud teadetest paljudes esinesid CFS-nähud ja osal patsientidest olid diagnoositud mõlemad sündroomid (POTS ja CFS), peeti neid tulemusi käesoleva hindamise jaoks asjakohasteks.

Arvestades kogu olemasolevat teavet, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tõendid ei toeta väidet, nagu põhjustaksid HPV-vaktsiinid (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) CRPS-i või POTS-i. HPV-vaktsiinide kasulikkus on jätkuvalt suurem kui nende riskid.

Nende vaktsiinide ohutuse hoolikat jälgimist jätkatakse. See hõlmab CRPS- või POTS-teadete kontrollimist, et määrata asjakohased kliinilised nähud, tuvastada võimalikud POTS- ja CRPS-juhud ulatuslike otsingustrateegiatega alusel, sealhulgas kliiniliste tulemuste järgi, ning võrrelda teadete sagedust POTS-i ja CRPS-i teadaoleva epidemioloogiaga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust HPV-vaktsiinide kohta.
- Komitee analüüsis kõiki esitatud andmeid HPV-vaktsineerimise ja kompleksse regionaalse valusündroomi (CRPS) ning posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi (POTS) esinemise võimaliku seose seisukohast. See hõlmas müügilubade hoidjate esitatud vastuseid, avaldatud kirjandust, Eudravigilance'i andmeid, vaktsiinide teadusnõuanderühma arvamust, liikmesriikide esitatud andmeid ja avalikkuse esitatud teavet.
- Komitee võttis teadmiseks, et CRPS ja POTS esinevad vaktsineerimata üldrahvastikus ning neid on meditsiinikirjanduses kirjeldatud enne HPV-vaktsiinide kasutuselevõttu.
- Komitee leidis, et täheldatud ja eeldatavate sündmuste analüüsid arvestasid mitmeid alateatamise stsenaariume ning hõlmasid teateid, mis ei vastanud täielikult sündroomide diagnostikakriteeriumidele. Üldiselt vastas analüüsid nende sündroomide esinemissagedus vaktsineeritud tüdrukutel eeldatavale esinemissagedusele nendes vanuserühmades.
- Komitee märkis samuti, et paljud läbivaadatud POTS-teated kirjeldasid nähte, mis on samasugused kroonilise väsimuse sündroomi (CFS) korral. Sel põhjusel pidas komitee käesoleva läbivaatamise jaoks asjakohaseks suure avaldatud uuringu tulemusi, mis tõendas HPV-vaktsiini ja CFS-i seose puudumist,

järeltas komitee pärast kogu olemasoleva teabe arutamist, et tõendid ei toeta HPV-vaktsineerimise ning CRPS-i ja/või POTS-i põhjuslikku seost. Komitee kinnitas, et HPV-vaktsiinide (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ja Silgard) kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt soodne, ning soovitas müügiload säilitada.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite komitee üldjäreldestega ja soovitusel alustega.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks edasised seiresoovitused, mille ravimiohutuse riskihindamise komitee on teinud müügiloa hoidjatele. Inimravimite komitee nõustus, et tähtis on kasutada ulatuslikke otsingustrateegiaid, et tuvastada võimalikud CRPS- ja POTS-juhud ning pidevalt võrrelda teadete sagedust CRPS-i ja POTS-i teadaoleva epidemioloogia olemasoleva teabega. Selles osas märkis inimravimite komitee, et võrdlused peavad arvestama, et neid sündroome teadvustatakse tõenäoliselt üha paremini, ja sellega seoses tuleb tagada tekkivate andmete asjakohane tõlgendamine.

Üldine järeldus

Üldjäreldeusena on inimravimite komitee seisukohal, et HPV-vaktsiinide (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ja Silgard) kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt soodne, ning soovib seepärast müügiloa säilitada.