

Liite

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Ihmisen papilloomavirusrokotteet (HPV) hyväksyttiin Euroopan unionissa vuonna 2006 HPV-infektion aiheuttaman kohdunkaulan syövän ja muiden syöpien ehkäisyyn. Haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tavanomaisessa seurannassa on ilmennyt kysymyksiä mahdollisesta yhteydestä rokotteiden käytön ja erityisesti kahden oireyhtymän eli monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän (CRPS) ja posturaalisen takykardiasyndrooman (POTS) välillä. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on arvioinut näitä oireyhtymiä aiemmin toistuvasti.

Siksi Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 9. heinäkuuta 2015 ja pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan nämä huolenaiheet.

PRAC pyysi myyntiluvan haltijoilta monimuotoista alueellista kipuoireyhtymää ja posturaalista takykardiasyndroomaa koskevia kliinisiä tutkimustietoja ja markkinoille tulon jälkeisiä turvallisuustietoja ja otti huomioon kirjallisuuskatsauksen, EudraVigilance-tietokannan tiedot, jäsenvaltioiden (mukaan lukien Tanska) toimittamat ilmoitukset sekä Japanista saadut ja kansalaisten vapaaehtoisesti toimittamat tiedot. Neuvoa kysyttiin rokotteita käsittelevältä tieteelliseltä neuvoo-antavalta ryhmältä. Sen asiantuntijuuden tukena olivat kyseisten oireyhtymien sekä neurologian, kardiologian ja farmakoepidemiologian eurooppalaiset asiantuntijat.

CRPS

Monimuotoinen alueellinen kipuoireyhtymä määritellään jatkuvaksi kivuksi, joka ei ole suhteessa kivun laukaisevaan tapahtumaan. Siihen saattaa liittyä autonomisen hermoston häiriön oireita, ja tavallisesti se rajoittuu yhteen raajaan. Monimuotoista alueellista kipuoireyhtymää edeltää yleensä trauma, kuten rannemurtuma, tai rannekanavaoireyhtymän leikkaus tai raajan immobilisaatio. Monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän oireiden alkua on vaikea määrittää, sillä oireyhtymä diagnosoidaan tavallisesti vasta silloin, kun potilaan olisi jo pitänyt toipua traumasta. Oireyhtymä tunnistetaan yleensä vähän myöhemmin, kun kipu jatkuu. Käytettävissä olevien arvioiden mukaan monimuotoiseen alueelliseen kipuoireyhtymään voi sairastua vuosittain noin 150 10–19-vuotiasta tyttöä ja nuorta naista miljoonasta.

Arvioidut kliiniset tutkimustiedot koskivat yhteensä 60 594 potilasta, jotka saivat Gardasil-/Silgard- ja Gardasil 9 -rokotteen, ja 42 047 potilasta, jotka saivat Cervarix-rokotteen. Tapauksia ei todettu Cervarixin tai vertailuvalmisteen kohorteissa. CRPS:n uusien tapausten määrä Gardasil-/Silgard-rokotetta ja Gardasil 9 -rokotetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa oli alle 1 tapaus 10 000:ta henkilövuotta kohti, ja verrattavissa Gardasilin/Silgardin ja Gardasil 9:n sekä vastaavien lumerokotteiden kohortteihin.

Havaittujen tapausten ja spontaanien ilmoitusten odotetun määrän välistä suhdetta analysoitiin, mukaan lukien erilaiset skenaarioit aliraportoinnista (ilmoittamisaste 1–100 %) ja ilmoitukset, jotka eivät täysin täyttäneet oireyhtymän diagnostisia kriteerejä.

Havaittujen tapausten ja spontaanien ilmoitusten odotetun määrän väliset vertailut eivät yleensä ottaen viittaa CRPS:n ilmaantuvuuden kasvuun HPV-rokotteiden yhteydessä.

Lisäksi CRPS:ää koskevien ilmoitusten yksityiskohtaisessa tarkastelussa ei ilmennyt johdonmukaista mallia ajassa, joka kului rokotuksesta oireyhtymän alkamiseen, tai kliinisissä ominaisuuksissa.

Tieteellinen neuvoo-antava ryhmä totesi, että suurin osa CRPS:ää koskevista ilmoituksista ei täyttänyt CRPS:n diagnostisia kriteerejä.

Käytettävissä olevat tiedot eivät tue HPV-rokotteiden ja CRPS:n välistä syy-yhteyttä.

POTS

POTS on systeeminen oireyhtymä, joka on tunnettu pitkään eri nimillä ja jota ei vielä kukaan tunneta hyvin. Käytettävissä olevien arvioiden mukaan POTS voi kehittyä vuosittain vähintään 150 tytölle ja nuorelle naiselle miljoonasta. POTS:ää sairastavilla potilailla ilmenee tavanomaisesti pitkäkestoista, yli 10 minuuttia jatkuvaa takykardiaa seistessä. Samalla syke nousee yli 120 lyöntiin minuutissa tai vähintään 30 lyöntiä minuutissa ja alle 19-vuotiailla lapsilla ja nuorilla vähintään 40 lyöntiä minuutissa ilman valtimohypotensiota. POTS:n diagnoosi ei voi perustua pelkästään edellä mainittuihin kriteereihin. Muut oireet (esim. pyörtyminen, väsymys, päänsäryt, huimauksen tai heikotuksen tunne, hikoilu, vapina, sydämentykytys, rasituksen siedon heikkeneminen ja presynkopee seistessä) vaihtelevat potilaittain ja ovat ei-spesifejä.

Arvioidut kliiniset tutkimustiedot koskivat yhteensä 60 594:ää potilasta, jotka saivat Gardasil-/Silgard- ja Gardasil 9 -rokotteen, ja 42 047:ää potilasta, jotka saivat Cervarix-rokotteen. Tapauksia ei todettu Cervarix-kohortissa tai vertailuvalmistekohorteissa. POTS:n ilmaantuvuus Gardasil-/Silgard-rokotetta ja Gardasil 9 -rokotetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa oli alle 1 tapaus 10 000:ta henkilövuotta kohden, ja ilmaantuvuus oli verrattavissa Gardasil-, Silgard- ja Gardasil 9 -kohorteissa sekä vastaavissa lumerokotekohorteissa.

Havaittujen tapausten ja spontaanien ilmoitusten odotetun määrän väliset vertailut, joissa käytettiin samoja skenaarioita kuin edellä CRPS:n yhteydessä, eivät yleensä ottaen viittaa POTS:n ilmaantuvuuden kasvuun HPV-rokotteiden yhteydessä.

Lisäksi ilmoitusten yksityiskohtaisessa tarkastelussa ei ilmennyt johdonmukaista mallia ajassa, joka kului rokotuksesta oireyhtymän alkamiseen, tai kliinisissä ominaisuuksissa.

Valtaenemmistö POTS:ää koskevista ilmoituksista on peräisin tanskalaisesta keskuksista (Brinth et al, 2015)¹. Kyseinen keskus julkaisi äskettäin näitä ilmoituksia koskevia lisätietoja, jotka viittaavat siihen, että osalla potilaista oli todennäköisesti krooninen väsymysoireyhtymä. Tämä vastaa tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän päätelmiä, joiden mukaan suurin osa arvioiduista POTS:ää koskevista ilmoituksista saattaa vastata paremmin kroonisen väsymysoireyhtymän määritelmää tai ainakin sisältää kroonisen väsymysoireyhtymän piirteitä.

Doneganin ja kollegoiden tutkimuksessa (2013)², jossa tutkimusasetelmana olivat itsekontrolloidut tapausarjat (jolloin vältettiin erotusdiagnostiikkaan liittyvät ongelmat rokotettujen ja rokottamattomien välillä), arvioitiin kroonisen väsymysoireyhtymän diagnooseja, yleislääkäreiden lähetteitä, jotka koskivat vielä diagnosoimattomia kroonisen väsymyksen ja uupumuksen oireita, sekä fibromyalgian, postviraalisen oireyhtymän ja neurastenian diagnooseja. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä HPV-rokotteen ja minkään tutkitun tilan välillä.

Käytettävissä olevat tiedot eivät tue HPV-rokotteiden ja POTS:n välistä syy-yhteyttä.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean johtopäätökset

Näitä rokotteita on tähän mennessä annettu yli 80 miljoonalle tytölle ja naiselle ympäri maailmaa, ja joissakin Euroopan maissa 90 prosentille suositeltuun ikäryhmään kuuluvista tytöistä ja naisista. Näiden rokotteiden käytön odotetaan ehkäisevän useita HPV:n aiheuttamia kohdunkaulan syöpiä sekä muita syöpiä ja sairauksia.

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

CRPS:n kipuoireyhtymän ja POTS:n oireet saattavat olla päällekkäisiä muiden sairauksien kanssa, mikä vaikeuttaa diagnosointia yleisväestössä ja rokotettujen ihmisten keskuudessa. Käytettävissä olevat arviot viittaavat kuitenkin siihen, että CRPS:ään voi sairastua vuosittain noin 150 10–19-vuotiaasta tyttöä ja nuorta naista miljoonasta yleisväestössä ja POTS:ään voi sairastua vuosittain vähintään 150 tyttöä ja nuorta naista miljoonasta. Arvioinnissa ei löytynyt näyttöä siitä, että näiden oireyhtymien määrä olisi poikennut odotetusta kyseisissä ikäryhmissä edes silloin, kun mahdollinen aliraportointi otetaan huomioon. PRAC totesi, että osa näiden oireyhtymien oireista saattaa olla päällekkäisiä kroonisen väsymysoireyhtymän kanssa (tunnetaan myös nimellä uupumusoireyhtymä). Laajan julkaistun tutkimuksen² tulokset eivät osoittaneet yhteyttä HPV-rokotteen ja kroonisen väsymysoireyhtymän välillä. Koska monissa arvioinnissa tarkastelluissa ilmoituksissa on kroonisen väsymysoireyhtymän piirteitä ja joillakin potilailla oli diagnosoitu sekä POTS että krooninen väsymysoireyhtymä, tuloksia pidettiin oleellisina nykyisen arvioinnin kannalta.

Huomioituaan kaikki saatavissa oleva tiedot PRAC totesi, että näyttö ei tue sitä, että HPV-rokotteet (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ja Silgard) aiheuttaisivat CRPS:ää tai POTS :ää. HPV-rokotteiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat.

Näiden rokotteiden turvallisuutta on seurattava jatkossakin tarkasti. Seurantatoimiin lukeutuvat CRPS:ää tai POTS:ää koskevien ilmoitusten seuranta oleellisten kliinisten ominaisuuksien määrittämistä varten, mahdollisten CRPS:ien ja POTS:ien tunnistaminen laajojen hakustrategioiden perusteella ja näiden tapausten tulostiedot sekä ilmoitusasteen vertaaminen CRPS:n ja POTS:n tunnetusta epidemiologiasta saatavissa oleviin tietoihin.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti HPV-rokotteita koskevan menettelyn asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti.
- PRAC tarkasteli kaikkia toimitettuja tietoja, jotka koskivat HPV-rokotusten sekä monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän (CPRS) ja posturaalisen takykardiasyndrooman (POTS) välistä mahdollista yhteyttä. Nämä tiedot sisälsivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, julkaistu kirjallisuus, EudraVigilance-tietokannan tiedot, rokotteita käsittelevät tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän johtopäätös sekä jäsenvaltioiden ja kansalaisten toimittamat tiedot.
- PRAC pani merkille, että CPRS:ää ja POTS:ää esiintyy rokottamattomassa populaatiossa, ja niitä on kuvattu lääketieteellisessä kirjallisuudessa ennen kuin HPV-rokotteet otettiin käyttöön.
- PRAC katsoi, että havaittujen ja odotettujen tapausten analyyseissa huomioitiin suuri määrä ilmoittamatta jättämiseen liittyviä skenaarioita ja ilmoitukset, jotka eivät täysin täyttäneet kyseisten oireyhtymien diagnostisia kriteerejä. Näiden oireyhtymien määrä rokotetuilla tytöillä vastasi analyyseissä ikäryhmässä odotettavissa olevia määriä.
- PRAC totesi myös, että monissa arvioiduissa POTS:ää koskevilla ilmoituksilla oli kroonista väsymysoireyhtymää vastaavia piirteitä. Siksi PRAC piti tuloksia laajasta julkaistusta tutkimuksesta, jossa ei ilmennyt mitään yhteyttä HPV-rokotteiden ja kroonisen väsymysoireyhtymän välillä, oleellisena nykyisen arvioinnin kannalta.

Huomioituaan kaikki käytettävissä olevat tiedot PRAC totesi, että näyttö ei tue HPV-rokotteiden ja CRPS ja/tai POTS välistä kausaaliyhteyttä. PRAC vahvisti, että HPV-rokotteiden (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ja Silgard) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, ja suosittelee niiden myyntilupien säilyttämistä.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea pani merkille tulevaa seurantaa koskevat suositukset, jotka PRAC oli antanut myyntiluvan haltijoille. Todettiin, että laajojen hakustrategioiden käyttö mahdollisten CRPS- ja POTS-tapausten tunnistamiseksi sekä ilmoitustietojen vertaaminen CRPS:stä ja POTS:stä tunnetusta epidemiologiasta saatavissa oleviin tietoihin, on tärkeää. Lääkevalmistekomitea suositteli, että vertailuissa huomioidaan todennäköisesti lisääntyvä kyseisten oireyhtymien tuntemus. Näin voidaan varmistaa saatavien tietojen asianmukainen tulkinta.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea katsoo, että HPV-rokotteiden (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9 ja Silgard) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, ja suosittelee niiden myyntilupien säilyttämistä.