

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV-rokotteet: EMA vahvistaa, että näyttö ei tue sitä, että nämä rokotteet aiheuttaisivat CRPS- tai POTS-oireyhtymää

HPV-rokotuksen jälkeiset ilmoitukset vastaavat ikäryhmässä odotettavissa olevaa esiintyvyyttä

EMA sai 19. marraskuuta päätökseen arvioinnin, joka koski ilmoituksia kahdesta oireyhtymästä eli alueellisesta kipuoireyhtymästä (CPRS) ja pystyasennon provosoimasta takykardiasta (POTS) nuorilla naisilla ihmisen papilloomavirusrokotuksen (HPV) jälkeen. Nämä rokotteet suojaavat kohdunkaulan syöpää ja muita HPV:hen liittyviä syöpiä sekä syövän esiasteita vastaan. EMA vahvisti alkuperäisten suositustensa mukaisesti, että näyttö ei tue näiden rokotteiden (Cervarix, Gardasil/Silgard ja Gardasil 9) ja alueellisen kipuoireyhtymän tai pystyasennon provosoiman takykardian kehittymisen välistä syy-yhteyttä. Siksi ei ole syytä muuttaa rokotteiden käyttötapaa tai nykyisiä tuotetietoja.

Alueellinen kipuoireyhtymä on raajan pitkäaikainen kipuoireisto, ja pystyasennon provosoima takykardia on tila, jossa sydämensyke nousee epätavallisesti istuessa tai seistessä ja johon liittyviä oireita ovat huimaus, pyörtyminen, heikotus, päänsärky, kipu, pahoinvointi ja väsymys. Nämä oireyhtymät voivat heikentää joiden potilaiden elämänlaatua merkittävästi. Niitä esiintyy yleisväestössä, nuoret mukaan lukien, huolimatta siitä, onko henkilö saanut rokotuksen vai ei.

Alueellisen kipuoireyhtymän ja pystyasennon provosoiman takykardian oireet saattavat olla päällekkäisiä muiden sairauksien kanssa, mikä vaikeuttaa diagnosoimista yleisväestössä ja rokotettujen ihmisten keskuudessa. Käytettävissä olevat arviot viittaavat kuitenkin siihen, että alueelliseen kipuoireyhtymään voi sairastua vuosittain noin 150 10–19-vuotiasta tyttöä ja nuorta naista miljoonasta yleisväestössä ja pystyasennon provosoimaan takykardiaan voi sairastua vuosittain vähintään 150 tyttöä ja nuorta naista miljoonasta. Arvioinnissa ei saatu näyttöä siitä, että näiden oireyhtymien esiintymistiheys rokotetuilla tytöillä olisi poikennut odotetusta kyseisissä ikäryhmissä edes silloin, kun mahdollinen aliraportointi otetaan huomioon. Arvioinnissa todettiin, että osa alueellisen kipuoireyhtymän ja pystyasennon provosoiman takykardian oireista saattaa olla päällekkäisiä kroonisen väsymysoireyhtymän kanssa (tunnetaan myös nimellä uupumusoireyhtymä). Monissa arvioinnissa tarkastelluissa ilmoituksissa on kroonisen väsymysoireyhtymän piirteitä ja joillakin potilailla oli diagnosoitu sekä pystyasennon provosoima takykardia että krooninen väsymysoireyhtymä. Laajaa julkaistua tutkimusta, jonka tulokset eivät osoittaneet mitään yhteyttä HPV-rokotteen ja kroonisen väsymysoireyhtymän välillä, pidettiin siksi erityisen oleellisena.

Viraston arviointi kattoi julkaistut tutkimukset, kliinisten tutkimusten tiedot, potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten toimittamat ilmoitukset epäillyistä haittavaikutuksista sekä jäsenvaltioiden toimittamat tiedot. Alustavasta arvioinnista vastasi viraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC). Laatiessaan suosituksia PRAC kuuli useita alan johtavia asiantuntijoita ja huomioi useilta potilasryhmiltä saadut yksityiskohtaiset tiedot, joissa tuotiin esille myös näiden oireyhtymien mahdollista vaikutusta potilaisiin ja heidän perheisiinsä.

PRAC:n havainnot ja potilasryhmien esitykset toimitettiin viraston lääkevalmistekomitealle (CHMP). Lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä siitä, että näyttö ei tue sitä, että HPV-rokotteet aiheuttaisivat alueellista kipuoireyhtymää tai pystyasennon provosoimaa takykardiaa. Siksi se ei suositellut muutoksia näiden lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoihin tai tuotetietoihin.

Arvioinnissa todettiin, että 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 (jotka aiheuttavat yli 20 000 kuolemantapausta Euroopassa vuosittain) sekä muita syöpiä ja sairauksia. HPV-rokotteiden hyödyt ovat siksi edelleen niiden tunnettujen haittavaikutusten riskiä suuremmat. Näiden rokotteiden turvallisuutta seurataan muiden lääkkeiden tavoin jatkossakin huolellisesti, ja mahdollinen uusi näyttö haittavaikutuksista huomioidaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissioon, joka hyväksyi sen ja teki asiasta laillisesti sitovan päätöksen. Arviointilausunto, joka sisältää viraston arviointia tukeva näytön, on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Tietoa potilaille

- HPV (ihmisen papilloomavirus) on merkittävä kohdunkaulan syövän ja joidenkin muiden syöpien ja sairauksien, kuten visvasyyllän, aiheuttaja. HPV-rokotteiden odotetaan ehkäisevän useita tällaisia syöpiä ja sairauksia.
- HPV-rokotteen saaneilla tytöillä on ilmoitettu kahdesta oireyhtymästä eli alueellisesta kipuoireyhtymästä (CRPS) ja pystyasennon provosoimasta takykardiasta (POTS). Alueellinen kipuoireyhtymä on raajan pitkäaikainen kipuoireisto, ja pystyasennon provosoimassa takykardiassa sydämensyke nousee seistessä ja oireina ovat huimaus, heikotus, kipu, pahoinvointi ja väsymys. Nämä oireyhtymät voivat olla joillakin tytöillä pitkäkestoisia ja heikentää elämänlaatua merkittävästi.
- Alueellisen kipuoireyhtymän ja pystyasennon provosoiman takykardian diagnosointi on vaikeaa. Niitä on ilmoitettu yleisväestössä jo ennen kuin HPV-rokotteet tulivat saataville. Oireet ovat usein päällekkäisiä muiden sairauksien, kuten kroonisen väsymysoireyhtymän, kanssa.
- Saatavilla olevan näytön huolellisessa tarkastelussa todettiin, että alueellista kipuoireyhtymää ja pystyasennon provosoimaa takykardiaa ei esiinny rokotetuilla tytöillä useammin kuin yleisväestössä on odotettavissa (noin 150 CRPS-tapausta ja vähintään 150 POTS-tapausta miljoonaa tyttöä kohden vuodessa). Ei ole mitään näyttöä siitä, että kyseiset rokotteet aiheuttaisivat näitä oireyhtymiä. Arvioinnissa huomioitiin tapaukset, joita ei ilmoitettu alueellisena kipuoireyhtymänä tai pystyasennon provosoimana takykardiana mutta joissa oireet viittasivat näihin oireyhtymiin.
- Siksi näiden rokotteiden käyttötapojen muutoksia ei suositeltu eikä rokotteiden määräämistä koskeviin tietoihin ole tehty muutoksia.

- Jos potilailla tai perheillä on kysyttävää, heitä neuvotaan ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tavanomaisessa seurannassa on ilmennyt huolenaiheita, jotka koskevat mahdollista yhteyttä HPV-rokotteiden ja kahden oireyhtymän eli alueellisen kipuoireyhtymän (CPRS) ja pystyasennon provosoiman takykardian (POTS) välillä.
- Alueelliseksi kipuoireyhtymäksi määritellään jatkuva kipu, joka on epäsuhdassa kivun laukaisevaan tapahtumaan (yleensä trauma tai raajan immobilisaatio) ja johon liittyy aistitoimintoihin liittyviä, sudomotorisia, motorisia ja dystrofisia muutoksia. Se rajoittuu yleensä yhteen raajaan.
- Pystyasennon provosoimaa takykardiaa sairastavilla potilailla syke nousee pystyasennossa epänormaalisti ilman, että ortostaattista hypotensiota ilmenee. Näihin oireyhtymiin liittyvät oireet (esim. huimaus, pyörtyminen, heikotus, päänsärky, krooninen kipu, maha-suolikanavan oireet ja väsymys) vaihtelevat potilaittäin.
- Erityisesti pystyasennon provosoiman takykardian oireet saattavat olla päällekkäisiä muiden sairauksien, kuten kroonisen väsymysoireyhtymän, kanssa, ja potilailla saatetaan diagnosoida sekä krooninen väsymysoireyhtymä että pystyasennon provosoima takykardia.
- Käytettävissä olevat arviot viittaavat siihen, että yleisväestössä alueelliseen kipuoireyhtymään sairastuu vuosittain arvioilta noin 150 10–19-vuotiasta tyttöä ja nuorta naista miljoonasta ja pystyasennon provosoimaan takykardiaan sairastuu vuosittain arviolta vähintään 150 tyttöä ja nuorta naista miljoonasta.
- Arvioinnissa ei löydetty näyttöä siitä, että näiden oireyhtymien esiintymistiheys rokotetuilla tytöillä olisi poikennut odotetusta kyseisissä ikäryhmissä edes silloin, kun huomioitiin erilaisia ilmoittamatta jättämiseen liittyviä skenaarioita ja ilmoitukset, jotka eivät täysin täyttäneet kyseisten oireyhtymien diagnostisia kriteerejä. Koska monissa ilmoituksissa on kroonista väsymysoireyhtymää vastaavia piirteitä, oleellisena pidettiin myös esimerkiksi laajaa julkaistua tutkimusta¹, jonka tulokset eivät osoittaneet yhteyttä HPV-rokotteen ja kroonisen väsymysoireyhtymän välillä.
- Siksi HPV-rokotteiden tuotetietojen tai käyttötapojen muutoksia koskevia suosituksia ei annettu. HPV-rokotteiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat. Näiden rokotteiden käytön odotetaan ehkäisevän useita HPV:n aiheuttamia kohdunkaulan syöpiä sekä muita syöpiä ja sairauksia.

Edelliset suositukset perustuvat kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisten tietojen analyysihin, julkaistun kirjallisuuden arviointiin, spontaaneihin ilmoituksiin epäillyistä haittavaikutuksista, jäsenvaltioiden toimittamiin ilmoituksiin, muiden maiden toimittamiin tietoihin ja kansalaisten vapaaehtoisesti toimittamiin tietoihin. Lisäksi virasto kuuli näiden oireyhtymien asiantuntijoita sekä neurologian, kardiologian ja farmakoepidemiologian asiantuntijoita.

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

Lisätietoa lääkevalmisteesta

HPV-rokotteita on saatavana Euroopan unionissa nimillä Gardasil/Silgard, Gardasil 9 ja Cervarix. Gardasil-rokotteelle myönnettiin myyntilupa syyskuussa 2006, ja se on hyväksytty miehille ja naisille syöpää edeltävien leesioiden, kohdunkaulan ja peräaukon syövän sekä visvasyyllän ehkäisyyn. Se sisältää antigeeneja (vasta-aineiden tuottamiseen osallistuvia proteiineja) neljää HPV-tyyppiä (6, 11, 16 ja 18) vastaan. Gardasil 9 -rokotetta (hyväksytty kesäkuussa 2015) käytetään samalla tavalla, mutta se sisältää antigeeneja viruksen yhdeksää tyyppiä (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58) vastaan. Cervarix hyväksyttiin syyskuussa 2007 naisille ja lapsille ehkäisemään syöpää edeltäviä muutoksia sekä kohdunkaulan ja genitaalialueen syöpää. Se sisältää antigeeneja viruksen tyyppiä 16 ja 18 vastaan. Nämä rokotteet on otettu niiden hyväksymisen jälkeen osaksi useiden maiden kansallista rokotusohjelmaa. Arviolta yli 63 miljoonaa tyttöä ja naista maailmassa on saanut Gardasil-/Silgard-rokotteen ja yli 19 miljoonaa tyttöä ja naista Cervarix-rokotteen.

Lisätietoa menettelystä

Euroopan komissio aloitti HPV-rokotteiden arvioinnin 9. heinäkuuta 2015 Tanskan pyynnöstä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla.

Ensimmäisen arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. PRAC:n suositukset toimitettiin lääkevalmistekomitealle, joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä, ja komitea laati myös viraston lopullisen lausunnon. Arviointimenettelyn viimeisessä vaiheessa Euroopan komissio teki asiasta kaikkia EU:n jäsenvaltioita laillisesti sitovan päätöksen 12.01.2016.

Tiedottajan yhteystiedot

Monika Benstetter

Puh. +44 (0)20 3660 8427

Sähköposti: press@ema.europa.eu