

PANDEMIAROKOTTEET OVAT AINA ERIKOISTAPAUKSIA

Mallirokotteita ja riskinhallintaa tarvitaan

Pandemiatilanteissa uuden rokotteen kehitystä rajoittaa ankara aikapula: rokote on saatava käyttöön ennen pahinta infektioaaltoa. Näitä tilanteita varten on kehitetty niin sanottuja prepandemiarokotteita tai erityisiä mallirokotteita, joita on tutkittu tavalliseen tapaan normaalilla aikataululla. Pandemian uhatessa mallirokotteen viruskanta voidaan vaihtaa.

Influenssarokotteet ovat olleet käytössä 1930-luvulta saakka, ja niiden tehosta ja turvallisuudesta on käytettävissä runsaasti tutkittua ja kokemuseräistä tietoa. Rokotteen valmistuksen peruseräajat ovat säilyneet oleellisilta osin muuttumattomina jo vuosikymmeniä.

Pandemiassa on kuitenkin kyse uudesta viruskannasta, ja rokotteen tuotekehitystä hallitsee kova kiire. Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) onkin luonut erityiset ohjeet mallirokotteen muutoshakemuksen nopeutettua käsittelyä varten. Niitä voidaan soveltaa viruskannan vaihtamiseksi Maailman terveysjärjestön WHO:n määrittelemässä pandemiatilanteessa.

Huhtikuussa 2009 tunnistettiin kokonaan uusi nopeasti leviävä influenssakanta, johon heti näytti liittyvän ylikuolleisuutta. Kanta karakterisoiitiin nopeasti ja sai koodinimeksi A(H1N1)v. WHO julisti pandemian 11.6.2009.

Pandemrix-mallirokote

Suomessa pandemiakaudella 2009–2010 käytettiin GlaxoSmithKlinen valmistamaa Pandemrix-rokotetta. Pandemrix-mallirokotteelle keskitetty myyntilupa myönnettiin tavanomaisen dokumentaation perusteella vuonna 2008. Luvan myönsi EY:n komissio EMAn lääkevalmistekomitean (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) suosituksesta. Tuolloin rokotteen A-viruskantana oli H5N1-lintuinfluenssakanta. Alkuperäiseen hakemukseen sisältyi kaksi kliinistä tutkimusta, ja käsittelyn kestäessä aineistoa täydennettiin näiden jatkotutkimuksilla ja yhdellä lisätutkimuksella.

Kaiken kaikkiaan yli 4 000 tutkimushenkilöä (aikuisia ja 3–9-vuotiaita lapsia) sai rokotteen tehosteaineen eli adjuvantin kanssa. Adjuvantti AS03 on niin sanottu öljy-vesipohjainen tehosteaine, jonka valmistusaineet



Rekisteritietojen mukaan rokote esti noin 80 000 sikainfluenssatartuntaa sekä noin 50 sikainfluenssasta johtuvaa kuolemantapausta.

ovat skvaleeni (solukalvojen luonnollinen komponentti), DL- α -tokoferoli (synteettinen E-vitamiini) ja polysorbaatti 80 (elintarvikkeissa käytettävä jauhonparanne). Kausi-influenssarokotteisiin verrattuna ainoa aikaisemmasta tiedosta poikkeava havainto oli paikallisreaktioiden suurempi ilmaantuvuus. Havainto oli odotettu, sillä adjuvantin tarkoituksena on nimenomaan immuunivasteen tehostaminen tulehdussoluja aktivoimalla.

Pandemrix

Vuonna 2009 Pandemrixin myyntiluvan muutoshakemuksen käsittely perustui ohjeistukseen pandeemisten influenssarokotteiden myyntilupahakemusten rakenteesta ja sisällöstä (CPMP/VEG/4717/03) ja keskitetyn menettelyn soveltamisesta näihin rokotteisiin (CPMP/VEG/4986/03). Ohjeistus mahdollisti sen, että myyntiluvallisen mallirokotteen viruskanta voitiin korvata pandeemisella H1N1v-viruskannalla myyntiluvan muutoshakemuksella. Periaate on hyväksyttävä silloin, kun mallirokotteesta on käytettävissä riittävästi immunogeenisuustietoja ja kliinistä turvallisuustietoa. Oletuksena siis on, että viruskannan vaihtaminen ei vaikuta rokotteen immunogeenisuuteen tai turvallisuuteen.

Uuden viruskannan käyttöön tähtävään prosessin aikana viranomaiset arvioivat saatuja tietoja heti tulosten

valmistuttua. Lopullisen muutoshakemuksen myyntiluvan haltija jätti 22.9.2009. Mallirokotteen alkuperäisen rekisteröintiaineiston lisäksi hakemukseen sisältyi neljä jatko- tai lisätutkimusta H5N1-mallirokotteella ja yksi tutkimus H1N1v-rokotteella (tiedot yhden rokoteannoksen jälkeen 130:ltä 18–60-vuotiaalta terveeltä vapaaehtoiselta).

Koska kyseessä oli keskitetyn menettelyn hakemus, CHMP nimitti jäsenistään aineiston pääarvioijiksi eli raportoijiksi Ison-Britannian ja Hollannin lääkevirastojen edustajat. Vertaisarvioijana toimi Saksan rokoteinstituutin edustaja. Kaikilla muilla jäsenmailla oli mahdollisuus kommentoida valvontaraportteja ja lopullista arviointilausuntoa. Hakemuksen tiedot arvioitiin riittäviksi, ja CHMP hyväksyi hakemuksen 24.9.2009.

Riskinhallinta

Asianmukainen riskinhallintasuunnitelma rokotteelle oli jätetty jo aikaisemmin EMAn ohjeistuksen mukaisena. Suunniteltuna varoitoimenpiteenä määräaikaisten turvallisuuskatsausten määräaika supistettiin 6–12 kuukaudesta 1 kuukauteen. Tämän lisäksi lääkevalmistekomitea velvoitti myyntiluvan haltijan tekemään ainakin 9 000 henkilöä (ml. immuunipuutteiset) käsittävän turvallisuustutkimuksen eri ikäryhmissä, Euroopan tautiviraston

(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) vaatimusten mukaiset tehokkuustutkimukset ja raskausrekisteritutkimuksen.

Erityisseurantaa vaativiksi haittatapahtumiksi (adverse events of special interest, AESI) katsottiin eräät neurologiset sairaudet, voimakkaat allergiset reaktiot, verisuonitulehdukset ja laboratoriossa varmistetut rokotusojan pettämiset (EMEA/359381/2009).

Pandemian aikana myyntiluvan haltija toimitti lisätietoja rokotteen immunogeenisuudesta, tehosta ja turvallisuudesta sitä mukaa kuin tutkimustuloksia valmistui. Kliinisiä tietoja karttui eri ikäryhmissä, alkaen 6 kuukauden ikäisistä lapsista ja nuorista aikuisiin ja 61-vuotiaisiin sekä sitä vanhempiin ryhmiin. Tuoteinformaatiota täydennettiin jo tammikuuhun 2010 mennessä yhdeksällä muutoshakemuksella.

Kaikki näytti hyvältä...

Kausi-influenssarokotteiden tehosta ja turvallisuudesta on kertynyt runsaasti tietoa yli 60 vuoden ajalta. Pandemiatilanteissa rokotteita ei voida kehittää tavanomaisella aikataululla, jos väestöä halutaan suojata ennen kuin epidemia leviää maailmanlaajuisesti. Tämä aikatauluongelma on ratkaistu kehittämällä mallirokotteita.

Pandemrix kehitettiin tavalliseen tapaan tutkitun lintuinfluenssa-mallirokotteen tutkimustietojen pohjalta, ja H5N1-viruskanta korvattiin H1N1v-viruskannalla. Pandemrix erosi perinteisistä kausi-influenssarokotteista siten, että rokotteessa käytetään adjuvanttia eli apuainetta tehon lisäämiseksi. Adjuvantin turvallisuus oli tutkittu erikseen, ja se oli mukana myös mallirokotteen tutkimuksissa. Samankaltaista adjuvanttia on käytetty vuosia rokotteessa, joka on tarkoitettu kausi-influenssan ehkäisyyn.

Pandemrixin myyntilupa-asiat käsiteltiin voimassa olevan lainsäädännön ja ohjeistuksen mukaisesti. Dokumentaatio arvioitiin riittäväksi. Käyttöönoton jälkeen Pandemrixistä karttui tutkimustietoa poikkeuksellisen paljon, ja CHMP antoi myyntiluvan haltijalle ohjeita myös jatkotutkimuksissa.

Rokote osoittautui tehokkaaksi, ja pandemia laantui odotetusti. Noin puolet suomalaisista otti rokotuksen. Rekisteritietojen perusteella tehtyjen arvioiden mukaan rokotusta seuranneen vuoden aikana rokote esti noin 80 000 sikainfluenssatartuntaa sekä noin 50 sikainfluenssasta johtuvaa kuolemantapausta (THL:n tiedote 17.6.2014). Haittavaikutusten osalta tapahtui kuitenkin jotain täysin odottamatonta.

... kunnes ilmeni ongelmia

Elokuussa 2010 viranomaiset Suomessa ja Ruotsissa saivat raportteja narkolepsiaan sairastuneista lapsista ja nuorista, jotka oli rokotettu Pandemrixillä. Tätä turvallisuussignaalia käsiteltiin välittömästi CHMP:ssä. Myyntiluvan haltija veloitettiin selvittämään Pandemrixin ja narkolepsian mahdollista yhteyttä laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa.

Tähän mennessä suurin osa narkolepsiaa koskevista tutkimuksista on kuitenkin tehty terveydenhuollon ja lääkevalvonnan viranomaisten yhteistyönä. Kaikki korkealaatuiset tutkimukset ovat vahvistaneet, että Pandemrix-rokotuksiin liittyy ainakin lapsilla ja nuorilla suurentunut riski sairastua narkolepsiaan. Rokottamattomiin verrattuna riski oli Suomessa ensimmäisen vuoden aikana lähes 13-kertainen (Nohynek ym. 2012). Sitten sairastumisriski pieneni mutta oli kohonnut ainakin kaksi vuotta (Jokinen ym. 2014).

Valitettavasti vieläkin ei ole löydetty vastausta siihen, mikä tämän odottamattoman haittavaikutuksen perimmäinen syy on. Ongelmaa pyritään ratkaisemaan monissa tutkimuslaitoksissa, ja tätäkin työtä leimaa aikatauluongelma. Vastaus tarvitaan ennen seuraavaa pandemiaa. ■

Kirjallisuutta

European Medicines Agency. Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisations Application (CPMP/VEG/4717/03).

European Medicines Agency. Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (CPMP/VEG/4986/03).

European Medicines Agency. CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009).

Jokinen J, ym. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys. Vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneisiin rekisteritietoihin perustuva seurantaraportti. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Työpaperi 23/2014.

Nohynek H, ym. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One 2012; 7(3): e33536.

Pandemiarokotteet aiheuttivat KANTELUSUMAN

Oikeuskanslerinvirastolle tehtiin vuosina 2009–2011 yhteensä 50 kantelua sosiaali- ja terveysministeriön (STM), Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (THL) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) ja niiden virkamiesten toiminnasta. Kanteluissa arvosteltiin Pandemrix-pandemiarokotteen hankintaa ja eritoten sitä, ettei rokotehankintaa kilpailutettu hankintalain mukaisesti. Lisäksi kyseenalaistettiin THL:n puolueettomuus ja epäiltiin eturistiriitoja. Samalla arvosteltiin rokotteesta ja sen haittavaikutuksista tiedottamista ja epäiltiin THL:n soveltuvuutta haittavaikutusten selvittämiseen.

Hankintalainsäädäntö mahdollistaa normaalien tarjouskilpailujen ohella myös suorahankinnat, jos hankinta on välttämätöntä ja normaalia hankinta-aikataulua ei voida noudattaa. Influenssapandemia on juuri tällainen hankkijasta riippumaton kiireellinen tilanne, joten rokotteen suorahankinta katsottiin oikeutetuksi.

Lukuisat lausunnonantajat katsoivat, että eturistiriidat eivät olleet korruptoineet THL:n tai STM:n virkamiesten toimintaa. Oikeuskansleri kehotti kuitenkin THL:ää tarkistamaan linjauksensa sen osalta, millä edellytyksin laitoksen virkamiehet voivat osallistua lääketeollisuuden järjestämiin kokouksiin ja tapahtumiin. Linjaukset tarkistettiin.

Lisäksi todettiin, että THL toteuttaa lääketeollisuuden rahoittamaa rokotetutkimusta. Koska on olemassa vaara, että lääkeyhtiöiden antama rahoitus heikentää yleistä luottamusta THL:n viranomaistoimintaa kohtaan sekä hankinnoista päättävänä tahona että asiantuntijana, oikeuskansleri pyysi STM:ää harkitsemaan, millaisiin toimenpiteisiin havainnot antavat aihetta. Sittemmin hankintapäätökset siirrettiinkin ministeriön tehtäväksi.

Fimean toiminnassa oikeuskansleri ei nähnyt arvosteltavaa. ■