

Fluarix

7.12.2015, versio 3.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Influenssa on yksi yleisimmistä tartuntataudeista. Sen aiheuttaa virus (mikrobi). Kolmen erityyppisen influenssaviruksen tiedetään aiheuttavan influenssaa ihmisille. Yleensä ihmiset saavat influenssatyyppin A tai B virustartunnan. Sairauden aiheuttavia viruksen osia kutsutaan antigeeneiksi. Antigeenit voivat muuttua vuodesta toiseen tuottaen influenssa A- ja B-virusten erilaisia "kantoja". Sen vuoksi esimerkiksi saatat edelleen saada influenssa B -viruksen tai erilaista kantaa olevan influenssa A -viruksen, vaikka olisit jo sairastanut yhden kannan influenssa A -virusinfektiosta. Influenssan saamisen riskiin vaikuttavat monet tekijät, kuten ilmasto, jossa elät, se, esiintyykö yhteisössäsi epidemioita, ikäsi, kehosi kyky taistella viruskantaa vastaan ja yleinen terveydentilasi.

Koska tavallista influenssaa aiheuttavat virukset yleensä muuttuvat hiukan joka vuosi, suositellaan uuden influenssarokotteen ottamista vuosittain. Maailman terveysjärjestö (World Health Organization, WHO) päättää joka vuosi, mitkä kannat todennäköisimmin sairastuttavat ihmiset, ja sen perusteella määritellään kausi-influenssarokotteessa käytettävät influenssa A- ja B-kannat.

Influenssa aiheuttaa useimmiten ylähengitystieinfektioita, joiden oireita ovat nuha, yskä, päänsärky, pahoinvointi, säryt ja kivut. Influenssa voi kuitenkin vaikuttaa hermostoon ja lisätä vakavien sairauksien, kuten keuhkokuumeen (keuhkojen infektiota) kehittymisen mahdollisuutta. Influenssa voi olla niin vakava, että se johtaa kuolemaan.

Yhdysvalloissa noin 30–60 miljoonaa ihmistä sairastuu influenssaan joka vuosi. Noin 200 000 ihmistä joutuu influenssan vuoksi sairaalahoitoon vuosittain [Sullivan, 1993; Thompson, 2003; Thompson, 2004]. Tuore yhdysvaltalainen tutkimus on osoittanut, että vuosina 1976–2007 influenssa aiheutti keskimäärin 23 607 kuolemantapausta vuosittain [CDC 2010]. Influenssaan liittyvät komplikaatiot (kuten korva- ja poskiontelotulehdukset), sairaalajaksot ja kuolemantapaukset ovat yleisempiä alle 5-vuotiailla lapsilla, henkilöillä, joilla on jokin perussairaus, ja vähintään 65-vuotiailla aikuisilla [CDC 2008b]. Lääkärien laboratoriotutkimuksien avulla diagnosoimalla influenssan esiintyvyys yli 65-vuotiailla saattaa olla jopa 47 tapausta tuhatta henkilövuotta kohti [Nicholson, 1999]. Ainakin yksi tutkimus on myös osoittanut, että keuhkoinfektioista ja sydänsairauksista johtuva kuolleisuus lisääntyi influenssakauden aikana. Tuore yhdysvaltalainen tutkimus vuosilta 1968–2001 osoitti, että keskimäärin 32 000 tapausta vuotuisesta 600 000 kuolemantapauksesta yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä johtuu influenssasta [Simonsen, 2005].

Influenssa on lasten äkillisesti puhjenneiden keuhkoihin ja hengitysteihin liittyvien sairauksien merkittävä aiheuttaja. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että influenssa aiheuttaa sairaalahoitoon joutumista ja lääkärikäyntejä kaiken ikäisille lapsille [Izurieta, 2000; Neuzil, 2000, O'Brien 2004]. Tuore tutkimus osoitti, että jopa 10 % kaikista alle 14-vuotiaista lapsista käytti terveydenhuollon palveluja influenssan vuoksi Italiassa [Paget, 2010]. Vuosittain 20–30 % lapsista saa influenssatartunnan [Neuzil, 2002a]. Tavanomaisen influenssakauden aikana yli 40 % esikouluikäisistä ja 30 % kouluikäisistä lapsista saa influenssan [Neuzil, 2000].

Eräs tuore yhdysvaltalainen tutkimus osoitti, että influenssakauden aikana oli 6–27 päivystyskäyntiä ja 95 klinikkakäyntiä tuhatta alle 5-vuotiaasta lasta kohti [Poehling, 2006]. Yleensä lapsilla, joilla on jokin perussairaus, on suurempi influenssan komplikaatioiden riski kuin terveillä lapsilla [Neuzil, 2000].

Influenssatartuntaan liittyviä komplikaatioita ovat esimerkiksi korvatulehdukset, poskiontelotulehdukset, vaikea keuhkokuume, bakteerien aiheuttamat lisäinfektiot, sydänlihaskivot, lihas- ja aivotulehdus [Heikkinen,

2006]. Mitä tulee kuolleisuuteen, Yhdysvaltain tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskus (Center for Disease Control and Prevention, CDC) arvioi, että Yhdysvalloissa on vuosittain 92 influenssaan liittyvää alle 5-vuotiaan lapsen kuolemantapausta [Thompson, 2003]. Yhdysvalloissa influenssakaudella 2003/2004 sattuneesta 153:sta influenssaan liittyvästä alle 18-vuotiaan lapsen kuolemasta 63 %:ssa kyseessä oli alle 5-vuotias lapsi [Bhat, 2005].

Yhdysvalloissa influenssan aiheuttamien kustannusten arvioidaan olevan vuosittain yli 10 miljardia dollaria [HSC, 2005]. Luku kattaa paitsi sairaalahoidon kustannukset, myös lääkkeitä, lääkärikäynneistä, menetetyistä työpäivistä ja puolikuntoisuuden vuoksi menetetyistä työtehosta koituneet kustannukset. Lapset ovat erityisen alttiita saamaan influenssaviruksen ja levittävät virusta usein yhteisöissä ja kotitalouksissa, joissa he elävät ja leikkivät [Longini, 1982; Fox, 1982].

Lasten influenssatartuntojen merkittäviä lisävaikutuksia ovat antibioottien tarpeeton käyttö, huoltajien menettämä työaika ja muiden perheenjäsenten lisäsairaudet. Yhdysvalloissa talvikaudella 10–30 % alle 15-vuotiaiden lasten liiallisesta antibioottien käytöstä johtuu influenssasta [Neuzil, 2000] ja seurauksena vanhemmat menettävät keskimäärin 20 työpäivää ja perheenjäsenillä on 22 lisäsairautta seurannan 100 lasta kohti [Neuzil, 2002].

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Influenssarokotus on tärkein keino estää influenssaa ja siihen liittyviä komplikaatioita. Jotta saa suojan influenssaa vastaan, influenssarokote on otettava vuosittain, koska influenssavirukset voivat muuttua joka vuosi. Siksi joka vuosi valmistetaan uusi influenssarokote. Kausi-influenssarokotteet sisältävät kolmea influenssaviruskantaa, jotka on suunniteltu antamaan suoja kerralla kolmea influenssavirustyyppiä vastaan. Tämän vuoksi niitä kutsutaan trivalenteiksi (eli kolmois-) influenssarokotteiksi (Trivalent Influenza Vaccines, TIV). Tuoreen julkaisun mukaan trivalenttien influenssarokotteiden teho (kyky suojaavan vaikutuksen aikaansaamiseen) 18–65-vuotiailla aikuisilla [Osterholm, 2012] laboratoriotutkimuksissa varmistettuja influenssatapauksia vastaan oli 59 %. Rokotteen tehoa yli 65-vuotiailla tukevat pienentynyt mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus (47 %), pienempi sairaalahoidon määrä influenssan tai keuhkokuumeen vuoksi (27 %) ja pienempi hengitystiesairauksien (22 %) ja sydäntautien (24 %) määrä [Jefferson, 2005].

Kausi-influenssarokotteet tehoavat 67 %:lla terveistä lapsista lääkärin laboratoriotutkimuksissa varmistamaa influenssaa vastaan ja 51 %:lla ne tehosivat akuuttiin keskikorvan tulehdukseen [Manzoli, 2007]. Tuoreet Yhdysvalloissa tehdyt ennusteet osoittavat, että rokotusohjelman aloittaminen 6–59 kuukauden ikäisille lapsille voisi estää noin 2 250 sairaalajaksoa ja 650 000 avohoidon potilaskäyntiä vuosittain [Lewis, 2007]. Influenssan kustannuksia selvittänyt tutkimus on lisäksi osoittanut, että lasten säännöllinen rokottaminen influenssaa vastaan 6 kuukauden iästä 18 vuoden ikään säästää kustannuksia [Weycker, 2005]. Tutkimukset ovat myös osoittaneet, että lasten influenssarokotteet ovat tehokas keino lopettaa influenssan leviäminen perheissä ja yhteisöissä [Monto, 1970; Reichert, 2001]. Hengitystiesairauksien esiintyvyys pieneni kolminkertaisesti, kun yhdysvaltalaisessa yhteisössä rokotettiin 85 % kouluikäisistä lapsista influenssaa vastaan verrattuna yhteisöön, jossa kouluikäiset lapset eivät saaneet influenssarokotusta [Monto, 1970]. Myös Japanista saadut tiedot ovat osoittaneet, että kun 50–85 % kouluikäisistä lapsista rokotettiin influenssaa vastaan, kuolemien määrä kaikissa ikäryhmissä pieneni. Suurin kuolemien vähenemä todettiin vähintään 65-vuotiaiden ikäryhmässä [Reichert, 2001]. On arvioitu, että kun 20 % kouluikäisistä lapsista rokotetaan influenssaa vastaan, kokonaiskuolleisuus iäkkäämpien aikuisten ikäryhmässä (yli 65-vuotiaat) voisi pienentyä enemmän kuin rokottamalla suoraan 90 % iäkkäämmistä aikuisista [Halloran, 2006]. Kun 50–70 % lapsista rokotetaan influenssaa vastaan, influenssa voitaisiin saada hallintaan influenssakaudella joka vuosi [Longini, 2000; Halloran, 2002]. Influenssaan sairastumisia voitaisiin näin ollen mahdollisesti vähentää yhteisössä rokottamalla lapset influenssaa vastaan.

Kliinisissä tutkimuksissa FLU D-TIV -rokotteen kyky suojata influenssalta osoitettiin sekä lapsilla että aikuisilla.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei oleellinen.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Flu D-TIV -valmisteen käytöllä ei ole todettu kliinisen kehitysohjelman aikana tärkeitä tunnistettuja riskejä.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
Henkeä uhkaava allerginen reaktio (anafylaksi)	Influenssarokotteen saaneilla henkilöillä on ilmoitettu henkeä uhkaavia allergisia reaktioita. Jollekin Flu D-TIV -rokotteen aineelle allergiset henkilöt voivat saada allergisen reaktion influenssarokotteelle. Influenssarokotteen virukset tuotetaan kananmunissa. Siksi kananmunille allergiset henkilöt voivat saada allergisen reaktion Flu D-TIV -valmisteele. Useimmat reaktiot johtuvat todennäköisesti rokotteen olevista kananmunan proteiinin jäämistä (CDC 2010b).
Kuumekouristuskohtaukset (kuumekouristukset)	Huhtikuussa 2010 Länsi-Australiassa raportoitiin pienten lasten kuumekouristusten lisääntyneen influenssarokotusten jälkeen. Tämän turvallisuuskysymyksen laajojen tutkimusten jälkeisissä epidemiologisissa analyyseissä todettiin, että vuoden 2010 kausi-influenssarokotteiden, Fluvax® ja Fluvax Junior® (valmistaja Bio CSL), antamiseen liittyi suurentunut kuumekouristusten riski. Kuumekouristuksia todettiin jopa yhdellä sadasta (1 %) alle 5-vuotiaasta, jotka oli rokotettu tällä rokotteella [TGA, 2010], mutta riskiä ei ole varmistettu muille influenssarokotteille, kuten Flu-D-TIV-valmisteele.
Kyvyttömyys liikuttaa kasvojen toista puoliskoa (Bellin pareesi)	Bellin pareesia on ilmoitettu henkilöillä, jotka ovat saaneet influenssarokotteen nenään. Tutkijat eivät ole löytäneet yhteyttä Bellin pareesin ja injektiona annettavan influenssarokotteen välillä.
Jalkateristä alkava ja ylöspäin siirtyvä halvaus (Guillain-Barrén oireyhtymä)	Guillain-Barrén oireyhtymää on ilmoitettu suunnilleen 1–2 henkilöillä miljoonasta kausi-influenssarokotteen saaneesta henkilöstä.
Pistoskohdan verenvuoto potilailla, joilla on veren hyytymissairaus (pistoskohdan verenvuoto henkilöillä joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö)	Pistoskohdan verenvuotoa voi ilmetä potilasryhmillä, joilla on suurentunut verenvuotoriski, kuten potilailla, joilla on trombosytopenia tai hankittu/perinnöllinen hyytymishäiriö.
Rokotteen antovirhe rokotemerkkien sekaantumisen vuoksi	Kahden rokotemerkin sekoittamisesta johtuvia rokotteen antovirheitä voi tapahtua, kun samassa maassa on myynnissä kaksi rokotetta, joilla on samankaltainen kaupan nimi.
Voimakas päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiskohtaukset (narkolepsia)	Rokottamattomien narkolepsiapotilaiden näytteiden alustavat laboratoriotulokset viittaavat homologiseen sekvenssiin uni-valvesykliä hallitsevan proteiinin hypokretiinin ja H1N1-influenssaviruksen pinnalla olevan proteiinin välillä. Toistaiseksi ei

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
	kuitenkaan ole kliinistä näyttöä, joka viittaisi siihen, että kausi-influenssarokotteissa käytetty H1N1-virusproteiini lisää narkolepsian riskiä. Huolimatta siitä, että lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta voidaan ymmärtää onko H1N1-virusproteiinille villityypin viruksissa tai influenssarokotteissa tapahtuneen altistuksen ja suurentuneen narkolepsiariskin välillä yhteys, GSK on päättänyt varotoimenä lisätä narkolepsian mahdollisena riskinä GSK:n H1N1-virusta sisältävien kausi-influenssarokotteiden riskienhallintasuunnitelmiin, Flu D-TIV mukaan lukien.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Flu-D-TIV-rokotteen turvallisuutta raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole arvioitu.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Ei oleellinen.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Ei oleellinen.

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelmien päivityksistä

Flu-D-TIV-valmisteesta ei ole toimitettu Riskienhallintasuunnitelmaa (RMP) EU:lle, koska valmisteella on ollut myyntilupa yli 20 vuoden ajan ja sen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

GSK Biologicals toimitti kuitenkin TGA:n (Therapeutic Goods Administration) pyynnöstä EU:n RMP-mallipohjaan perustuvan riskienhallintasuunnitelman (versio 1, 7.12.2011) ehtona kaikkien sellaisten kausi-influenssarokotteiden rekisteröimiselle, joilla on pediatriinen käyttöaihe ja joita ei ollut toimitettu Australiaan vuonna 2010.

Riskienhallintasuunnitelman versio 1 päivitettiin kesäkuussa 2014 (versio 2), ja päivityksen yhteenveto esitetään seuraavassa:

- Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty vastamaan EU:n uutta riskienhallintasuunnitelman mallipohjaa.
- Mahdollisia riskejä koskeva kohta päivitettiin vastaamaan Flu-QIV-valmisteen riskienhallintasuunnitelmaa. Flu-D-TIV-valmisteen mahdollisia riskejä ovat: anafylaksi, kuumekouristukset, Bellin pareesi, Guillain-Barrén oireyhtymä, injektiokohdan verenvuoto henkilöillä, joilla on trombosytopenia tai jokin muu veren hyytymishäiriö, rokotevalmisteiden

sekaannuksesta johtuva annosteluvirhe ja narkolepsia.

- Vastauksena väliaikaiseen ohjeistukseen kausi-influenssarokotteiden tehostetusta turvallisuusseurannasta EU:ssa (Interim Guidance on Enhanced Safety Surveillance for Seasonal Influenza Vaccines in the EU, EMA/PRAC/135943/2014), GSK:n ehdotukseen tehostetusta turvallisuusvalvonnasta lisättiin lausunto.
- EMA julkaisi 10.4.2014 väliaikaisen ohjeistuksen kausi-influenssarokotteiden tehostetusta turvallisuusseurannasta EU:ssa (Interim Guidance on Enhanced Safety Surveillance for Seasonal Influenza Vaccines in the EU, EMA/PRAC/135943/2014).
- GSK aikoo täyttää ohjeistuksessa mainitut vaatimukset. Flu-D-TIV -valmisteen riskinhallintasuunnitelma päivitettiin versioon 3 toukokuussa 2015 PEI:n (Paul Ehrlich Institute) pyytämällä tiedoilla koskien tutkimusta EPI-045.