

Sundhedsstyrelsen  
LMU  
25. november 2013  
HGJ

## Notat vedrørende bivirkninger ved Gardasil (HPV-vaccine).

Sundhedsstyrelsen har modtaget ca. 1000 danske indberetninger om ca. 3000 formodede bivirkninger efter vaccination med Gardasil. Langt størstedelen af de indberettede bivirkninger er ikke- alvorlige, og de fleste indberettede formodede bivirkninger (alvorlige og ikke- alvorlige) er kendte bivirkninger, der er beskrevet i det godkendte produktresumé for Gardasil. Kopi af produktresumeeet er vedlagt. Størstedelen af de typer af formodede bivirkninger, der er indberettet i Danmark, svarer til bivirkninger, der også er set i EU og på verdensplan.

I Danmark er der pr. 30. september 2013 solgt over 1,7 millioner doser af Gardasil/Silgard<sup>1</sup>. Vaccinen skal gives tre gange for at opnå den ønskede forebyggelse. Ifølge den seneste periodiske sikkerhedsopdatering var der pr. 31. maj 2013 distribueret ca. 127 millioner doser af Gardasil/Silgard på verdensplan.

Sikkerheden ved vaccinen overvåges nationalt og internationalt af bl.a. Sundhedsstyrelsen, Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), lægemiddelmyndighederne i de andre EU-lande, Food and Drug Administration (FDA) i USA, WHO og indehaveren af markedsføringstilladelsen (lægemiddelproducenten).

Sundhedsstyrelsen, EMA, WHO, de andre nationale lægemiddelmyndigheder inden for EU og FDA vurderer, at fordelene ved anvendelse af Gardasil overstiger ulemperne/risiciene, og vaccinen bliver anbefalet til forebyggelse af livmoderhalskræft. Vaccinen er et væsentligt led i forebyggelsen af livmoderhalskræft. Den kan potentielt forebygge de ca. 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, der er forårsaget af HPV-typerne 16 og 18. Desuden er Gardasil godkendt til at forebygge kondylomer (kønsvorter), der er relateret til HPV-typerne 6 og 11. Vaccinen kan dog i sjældne tilfælde medføre alvorlige bivirkninger, og der er stor fokus på at overvåge sikkerheden ved vaccinen.

## Sikkerhedsovervågning inden for EU

Europa-Kommissionen har udstedt en fællesskabsmarkedsføringstilladelse for Gardasil. Den indebærer, at vaccinen kan sælges og udleveres inden for hele EU og EØS. Europa-Kommissionen har også kompetencen til at træffe beslutning om evt. ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af tilladelsen, hvis det viser sig, at forholdet mellem fordele og risici ikke længere er gunstigt.

Det er den europæiske bivirkningskomité (PRAC) og Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) hos EMA, der i henhold til EU-lovgivningen har ansvar for på europæisk plan at vurdere, om der er nye eller ændrede risici ved vaccinen. PRAC og CHMP foretager løbende faglige vurderinger af sikkerhedsspørgsmål vedrørende Gardasil, herunder vurderinger af om der er nye eller ændrede risici ved vaccinen.

---

<sup>1</sup> Gardasil og Silgard er forskellige handelsnavne. Det er reelt den samme HPV-vaccine.

Kommissionen træffer beslutninger i forhold til markedsføringstilladelsen på baggrund af en udtalelse fra CHMP. PRAC rådgiver CHMP i spørgsmål vedrørende lægemiddelsikkerhed. Både CHMP og PRAC er bredt sammensat af eksperter fra hele EU. Sundhedsstyrelsen har som nævnt repræsentanter i CHMP og PRAC.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også et ansvar for at overvåge sikkerheden ved sit produkt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal have et lægemiddelovervågningssystem, og virksomheden skal løbende overveje muligheder for risikominimering og træffe passende sikkerhedsforanstaltninger, hvis det er nødvendigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også med jævne mellemrum indsende en periodisk sikkerhedsopdatering (PSUR) til EMA. En periodisk sikkerhedsopdatering skal bl.a. indeholde en sammenfatning af oplysninger, der er relevante for vurdering af lægemidlets fordele og risici, herunder resultater af alle undersøgelser og en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet. Den periodiske sikkerhedsopdatering indeholder globale bivirkningsdata om HPV-vaccinen, og den analyseres af EMA i samarbejde med medlemsstaterne med henblik på at vurdere, om der er sket ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved vaccinen.

Sundhedsstyrelsen har myndighedsansvar for at registrere og overvåge danske indberetninger om formodede bivirkninger ved Gardasil. Det fremgår af lægemiddelovens § 56, stk. 1, at Sundhedsstyrelsen anvender et lægemiddelovervågningssystem til at overvåge lægemidlers sikkerhed, og at styrelsen fører et register over indberettede bivirkninger. Sundhedsstyrelsens overvågning af sikkerheden ved Gardasil foregår i et tæt og løbende samarbejde med EMA og lægemiddelmyndighederne i de andre EU-/EØS-lande. De nationale lægemiddelmyndigheder sender alle alvorlige bivirkninger vedrørende Gardasil til den fælles europæiske bivirkningsdatabase, EudraVigilance-databasen.

EMA og de nationale lægemiddelmyndigheder overvåger i samarbejde bivirkningerne, der er registreret i EudraVigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, og om disse risici har indvirkning på forholdet mellem lægemidlets fordele og risici. EMA og de nationale lægemiddelmyndigheder skal i øvrigt informere hinanden, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici for vaccinen. Enkeltindberetninger om formodede bivirkninger kan være et signal om nye eller ændrede risici, der skal undersøges nærmere.

EMA og nationale lægemiddelmyndigheder samarbejder også med WHO om lægemiddelovervågning, og indberetninger om formodede bivirkninger stilles til rådighed for WHO. Sundhedsstyrelsen sender kopi af danske indberetninger om formodede bivirkninger til WHO, der har et program for lægemiddelovervågning og fører et register med indberetninger om bivirkninger ved lægemidler på verdensplan. Dette program varetages af Uppsala Monitoring Centre (UMC). Sundhedsstyrelsen har adgang til globale bivirkningsdata og rapporter fra UMC til brug for styrelsens lægemiddelovervågning.

Sundhedsstyrelsen offentliggør løbende opdaterede opgørelser over indberettede formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne i form af såkaldte "Drug Analysis Prints" (DAPS) på styrelsens hjemmeside. Her kan man se en samlet oversigt over antallet af danske indberetninger, antallet af formodede bivirkninger og en beskrivelse af de typer formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen. Kopi af den seneste opgørelse, der er offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside den 1. november 2013, er vedlagt. Det fremgår af opgørelsen, at Sundhedsstyrelsen pr. 30. oktober 2013 havde modtaget i alt 971

indberetninger om 3124 formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne (Gardasil®, Silgard® og Cervarix®). Den næste opgørelse vil blive offentliggjort primo december.

Sundhedsstyrelsen offentliggør også med jævne mellemrum en gennemgang af bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccine. Den seneste gennemgang er offentliggjort i en artikel i Nyt om Bivirkninger i september 2013 på styrelsens hjemmeside. Artiklen indeholder en gennemgang af indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccine i perioden fra den 1. januar 2013 til 9. september 2013. Den indeholder bl.a. en gennemgang af formodede alvorlige bivirkninger med tilhørende kausalitetsvurderinger. Den næste samlede gennemgang vil blive offentliggjort i januar 2014.

Sundhedsstyrelsen har et vaccinationspanel, der vurderer alle danske indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner. Resultaterne bliver offentliggjort i Nyt om Bivirkninger. Det gælder også for HPV-vaccinerne.

Læger har pligt til at indberette *formodede* bivirkninger ved lægemidler til Sundhedsstyrelsen. Deres pligter er fastsat i § 4 i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Andre sundhedspersoner (end læger, tandlæger og dyrlæger), patienter og pårørende kan indberette alle bivirkninger, som de får formodning om til Sundhedsstyrelsen. Lægemedelvirksomhedernes pligt til at indberette bivirkninger er beskrevet i bekendtgørelse nr. 822 af 1. august 2012 om bivirkningsovervågning af lægemidler og forordning 726/2004 (som ændret ved forordning 1235/2010).

Sundhedsstyrelsen registrerer alle indberetninger om formodede bivirkninger, der er opstået i Danmark, i styrelsens bivirkningsdatabase. En indberetning om en formodet bivirkning er ikke ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem det anvendte lægemiddel og den indberettede bivirkning. Patienten kan eksempelvis have en anden grundsygdom, og der kan evt. være opstået symptomer i forbindelse med anden behandling. Det kan evt. også være en bivirkning, der er opstået i forbindelse med indtagelse af et andet lægemiddel eller ved interaktioner mellem flere lægemidler.

Nedenfor er der en gennemgang af de hyppigst indberettede formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne. De repræsenterer symptomer fra forskellige organsystemer. Traditionelt kategoriserer man bivirkninger ud fra "System Organ Class" (SOC), afhængigt af hvilket organsystem bivirkningen relateres til. Det er også den opdeling, der anvendes i produktresuméernes bivirkningsafsnit.

De kendte bivirkninger ved Gardasil fremgår af vaccinenes produktresumé, og de er i det følgende markeret med en \*. Af registreringen er det ikke muligt at skelne mellem en kendt bivirkning i umiddelbar relation til vaccinen, fx besvimelse og svimmelhed i modsætning til længerevarende tendens til svimmelhed, der ikke fremgår af produktresumet. Her er man nødt til at se nærmere på de enkelte indberetninger.

## **Indberetninger om ikke-alvorlige formodede bivirkninger**

Nedenfor følger de hyppigst indberettede ikke-alvorlige formodede bivirkninger ved Gardasil fordelt på fire organsystemer.

### **1. Nervesystemet**

Hyppigste bivirkninger:

Hovedpine\*

Svaghedsfølelse (asteni)\*

Koncentrationsbesvær

Paræstesi (føleforstyrrelser)  
Svimmelhed \*  
Besvimelser (synkope)\*

## **2. Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Hyppigste bivirkninger:

Fatigue (træthed)\*  
Malaise (følelse af ubehag)\*  
Feber/influenzalignende symptomer\*  
Lokal hævelse og smerter \*

## **3. Knogler, led, muskler og bindevæv**

Hyppigste bivirkninger:

Ledsmerter/ledsymptomer\*  
Muskelsmerter\*  
Muskelsvaghed

## **4. Mave-tarm kanalen**

Hyppigste bivirkninger:

Kvalme \*  
Mavesmerter\*  
Vægttab eller vægtøgning

## **Indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger**

Nedenfor følger de hyppigst indberettede formodede alvorlige bivirkninger ved Gardasil fordelt på fire organsystemer.

### **1. Nervesystemet**

Hyppigste bivirkninger:

Uspecifikke neurologiske lidelser  
Koncentrationsbesvær  
Svimmelhed\*  
Hovedpine\*  
Hukommelsesbesvær  
Paræstesi (føleforstyrrelser)  
Lammelse  
Besvimelser/nærbesvimelser (synkope)\*  
Postural Orthostatic Tachycardi Syndrom (POTS)

### **2. Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Hyppigste bivirkninger:

Svaghedsfølelse (asteni)/træthed \*  
Influenzasymptomer/følelse af ubehag (utilpashed)\*  
Smerter \*

### **3. Knogler, led, muskler og bindevæv**

Hyppigste bivirkninger:

Ledsmerter/ledsytomer\*

Muskelsytomer\*

Smerter\*

### **4. Mave-tarm kanalen**

Hyppigste bivirkninger:

Mavesmerter \*

Kvalme/opkast \*

Mange af de hyppigst indberettede formodede bivirkninger er relativt almindeligt forekommende symptomer i befolkningen. Hos mange af patienterne er der imidlertid flere symptomer samtidigt. I de indberetninger, der er klassificeret som alvorlige, er der lidt flere symptomer fra nervesystemet. Nogle relativt hyppigt indberettede bivirkninger som fx hukommelsesbesvær og paræstesi er ikke beskrevet i produktresumeeet for Gardasil.

De fleste patienter med indberetninger om formodede bivirkninger, der er klassificeret som alvorlige, er blevet undersøgt på sygehus eller hos praktiserende læge/speciallæge. Mange patienter er dog undersøgt uden, at en diagnose er blevet stillet. Da symptomerne for den enkelte patient kan være invaliderende, uanset om de har sammenhæng med vaccinen, er det vigtigt for patienten at få stillet en diagnose, så behandling kan igangsættes.

Der er aktuelt enkelte patienter, som har fået stillet diagnosen Postural Orthostatic Tachycardi (POTS), hvorfor denne diagnose skal have sig i mente. Årsagsmekanismen ved udvikling af POTS er uafklarede, men tilstanden er beskrevet efter fx hurtig vækst i teenagealderen, efter infektionssygdomme og voldsomme traumer. POTS er således velkendt uden for den patientgruppe, der har fået HPV-vaccination. POTS er karakteriseret ved en pludselig stor stigning i hjertefrekvensen, når man rejser sig fra liggende til oprejst stilling, og at blodtrykket i oprejst tilstand kan være svingende. Det giver typisk symptomer som svimmelhed, udtalt træthed og besvimelser. Det er ikke alle, der besvimer. Andre hyppige symptomer er hovedpine, søvnforstyrrelser, synkope, paræstesi, smerter og neuropati. POTS kan diagnosticeres ved en vippelejetest. POTS ses hos begge køn, men tilstanden forekommer hyppigst hos kvinder i alderen mellem 15 og 50 år. Hyppigheden kendes ikke præcist. Tal fra Landspatientregistret viser, at der i perioden 2006-2012 har været 96 indlæggelser af patienter, som havde diagnosen POTS.

Sundhedsstyrelsen har for nylig orienteret EMA om, at POTS kan være en mulig ny og hidtil ukendt bivirkning ved Gardasil. Det nye signal om POTS er identificeret på baggrund af danske indberetninger til Sundhedsstyrelsen, og det vil nu blive undersøgt nærmere på europæisk plan i regi af EMA med inddragelse af de samlede internationale erfaringer.

Sundhedsstyrelsen har i øvrigt redegjort for POTS som en mulig ny bivirkning ved Gardasil og undersøgelsen i regi af EMA i en artikel i Nyt om Bivirkninger den 26. september 2013. Nyt om Bivirkninger er tilgængeligt på styrelsens hjemmeside, og abonnenterne har fået besked om, at der er offentliggjort et nyt nummer af Nyt om Bivirkninger den 26. september 2013. Informationen i artiklen i Nyt om Bivirkninger er via De Praktiserende Lægers Organisation (PLO) også sendt til landets praktiserende læger primo oktober 2013. Sundhedsstyrelsen vil senere orientere om resultaterne af undersøgelsen.