



Mette og Jørgen Kenfelt
mette@kenfelt.dk

22. november 2013

Kære Mette og Jørgen Kenfelt

Tak for jeres brev af 19. september 2013, hvor I har stillet Sundhedsstyrelsen en række spørgsmål vedrørende Gardasil. Vi har bestræbt os på at give jer grundige svar på jeres spørgsmål, uden at besvarelsen er blevet unødigt lang. Skulle der være behov for uddybende forklaringer eller besvarelse af supplerende spørgsmål, er I naturligvis velkomne til at vende tilbage.

Sagsnr. 2013100373
Ref.: Henrik G. Jensen
T +45 44 88 96 88
E-mail hgj@dkma.dk

Hermed følger svar på jeres spørgsmål til Sundhedsstyrelsen.

Spørgsmål 1: Hvorledes har Sundhedsstyrelsen undersøgt og forholdt sig til sikkerheden for danske modtagere af HPV vaccine i forhold til injektion af kunstig DNA i en menneskekrop?

Svar:

I modsætning til andre vacciner, der benyttes i børnevaccinationsprogrammet, består Gardasil ikke af svækket virus. Som det fremgår af produktresuméet og af den offentligt tilgængelige information for Gardasil, indeholder vaccinen oprensede L1 proteiner for HPV type 6, 11, 16 og 18. Disse er produceret ved såkaldt "rekombinant DNA-teknologi". HPV L1 proteinerne er fremstillet i gær. Gæren har modtaget et gen (DNA), der gør dem i stand til at producere L1 proteinet. L1 proteinerne samler sig til viruslignende partikler. Deres struktur/form ser for kroppen ud som et HPV-virus, og dermed kan kroppen genkende virusset, hvis den skulle møde det igen. Disse viruslignende partikler kan ikke forårsage infektioner.

Sundhedsstyrelsen er bekendt med den i brevet omtalte artikel og undersøgelse. I kraft af vores deltagelse i møder i Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har vi været involveret i grundige undersøgelser og diskussioner af de fremlagte informationer.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 72 22 74 00
E sst@sst.dk
www.sst.dk

Følgende blev konkluderet:

Fund af DNA i Gardasil giver ikke anledning til bekymring, og det er ikke et ukendt fænomen. Det DNA, der er fundet, er et "brudstykke" af DNA, der stammer fra de gærceller, som er blevet anvendt til at fremstille vaccinen. Det fundne DNA er *ikke* tegn på kontamination af vaccinen (med udefrakommende vira).

Rester af DNA vil kunne findes, i ubetydelige mængder i alle lægemidler, der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi, fx i insulin og væksthormon. Det er imidlertid vigtigt at understrege, at der er tale om DNA-fragmenter, og at disse ikke er i stand til at formere sig og derfor ikke vil kunne inficere eller skade den, der modtager vaccinen.

Det kan i øvrigt tilføjes, at WHO i deres Technical Report Series, No. 878, har anbefalet en grænse for DNA i rekombinante produkter. Ved godkendelsen af Gardasil har fremstilleren af vaccinen dokumenteret, at DNA-niveauet i Gardasil konstant ligger under den anbefalede WHO grænse.

Spørgsmål 2: Hvilke tiltag har Sundhedsstyrelsen gjort for at sikre at patienter og læger informeres om den kraftigt forøgede risiko for at udvikle livmoderhalskræft, hvis vaccinen gives til en kvinde med HPV-virus?

Svar:

Gardasil er godkendt til at forebygge præmaligne, genitale læsioner og livmoderhalskræft, der er relateret til HPV-typerne 16 og 18. Desuden er Gardasil godkendt til at forebygge kondylomer (kønsvorter), der er relateret til HPV-typerne 6 og 11. Der er ingen dokumenteret effekt af vaccinen hos personer, som forud for vaccination, er smittet med ovennævnte fire HPV-typer. Vaccinen anses derimod for sikker at anvende, også hos personer, som eventuelt allerede er smittet med de fire nævnte HPV-typer. Der er ikke dokumentation for, at vaccination af allerede HPV-smittede skulle medføre øget risiko for kræft. Dette er heller ikke konklusionen i det fremsendte FDA-dokument.

Det nævnes i brevet, at man i data fra Nordcan ser en stigning i antallet af nye tilfælde af livmoderhalskræft fra 2010 til 2011.

Det må i den sammenhæng bemærkes, at vi i Danmark har valgt først og fremmest at vaccinere piger i 12 års alderen. Disse piger bliver således vaccineret mange år før, at de teoretisk set ville kunne udvikle livmoderhalskræft. Det vil sige, at vi først kan forvente at se den fulde effekt af vaccinationen mange år efter indførelsen af HPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet.

Det er endvidere væsentligt at fremhæve, at formålet med screening for livmoderhalskræft er at forebygge, at forstadier til kræft udvikler sig til kræft. Formålet med at vaccinere er at forhindre, at disse forstadier til kræft overhovedet forekommer.

Et screeningprogram vil ikke være 100% effektivt, dels fordi det ikke er alle kvinder, der vil følge programmet (gynækologisk undersøgelse med celledyrkning hvert 3. år), dels fordi den diagnostiske sikkerhed ved undersøgelsen ikke kan blive 100%. Derfor ser vi fortsat i Danmark tilfælde af livmoderhalskræft – også tilfælde forårsaget af HPV-typerne 16 & 18.

Skulle det lykkes at få vaccineret alle piger, vil antallet af tilfælde af livmoderhalskræft, der er forårsaget af HPV-type 16 og 18, blive reduceret kraftigt og nærme sig 0 med tiden.

Yderligere kan følgende, som fremgår af produktresuméet for Gardasil fremhæves:

”Fuldt analysesæt (også kaldt ITT-populationen) inkluderede kvinder uanset baseline HPV-status på dag 1, som fik mindst en vaccination, og hvor registrering af endepunkter påbegyndtes på dag 1. Ved rekruttering ligner denne population den generelle kvindelige befolkning med hensyn til prævalens af HPV-infektion eller sygdom.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner og alle grader af CIN, AIS og cervixcancere var 47,2 % (95 % CI: 33,5; 58,2).”

Det kan heraf konkluderes, at effekten af vaccinen er mindre udtalt blandt kvinder, som allerede er smittet, men i gruppen af kvinder, der fik vaccinen, sås kun ca. halvt så mange tilfælde som i gruppen, der ikke fik vaccinen.

Endvidere fremgår følgende af produktresuméet:

”I post hoc analyser af personer (der fik mindst én vaccination) med tegn på tidligere HPV-infektion med en af vaccintyperne (seropositiv), men som ikke længere var detekterbar (PCR-negativ) på starttidspunkt for vaccination) var Gardasil's forebyggende effekt over for recidiv forårsaget af den samme HPV type 100 %.”

Det vil sige, at en kvinde, som har været smittet og har bekæmpet infektionen, har mindst lige så god gavn af vaccinen, som en kvinde, der ikke tidligere har været smittet.

Spørgsmål 3: Polysorbate 80 er en af ingredienserne i vaccinen og kan forårsage nedsat fertilitet. Hvordan sikrer Sundhedsstyrelsen, at læger og patienter får denne information?

Svar:

Det fremgår af det offentligt tilgængelige produktresumé og den offentlige europæiske evalueringsrapport, at dyreforsøg med Gardasil *ikke* har vist tegn på, at vaccinen kan påvirke fertiliteten.

Producenten af Gardasil har gennemført en række studier, der normalt skal udføres, før et lægemiddel første gang gives til mennesker. Disse studier omfatter en række dyreforsøg, hvor man bl.a. har undersøgt, om vaccinen kan påvirke fertiliteten. Man har ikke fundet tegn på, at vaccinen kan påvirke fertiliteten.

I et 20 år gammelt studie undersøgte Gadjova et al. (1993) polysorbate 80's østrogenlignende effekt i neonatale rotter, hvor 4-7 dage gamle rotter fik polysorbate 80 indgivet i bughulen. I dette forsøg sås østrogenlignende effekt på ovarier samt tidlig modning af kønsorganerne – en effekt der kunne tyde på en nedsat fertilitet. Dette fund er imidlertid aldrig siden blevet bekræftet.

Polysorbat 80 er ikke toksisk i de tilladte mængder, og det anvendes i en lang række fødevarer. Food and Drug Administration (FDA) og EU har sat en grænse for det acceptable daglige indtag (ADI) på 10 mg/kg for tilsætning til

fødevarer. Denne grænseværdi er fastsat på baggrund af dyrestudier, hvor der er set diarré som følge af høje doser af polysorbat 80 i drikkevand.

Spørgsmål 4: I forsøget på at komme mistanken om inhabilitet til livs og have tillid til Sundhedsstyrelsens uvildighed, vil Sundhedsstyrelsen så fremlægge en liste over hvilke ansatte i styrelsen, der modtager eller har modtaget økonomiske bidrag af enhver art fra andre bidragsydere end Sundhedsstyrelsen?

Svar:

Ansatte i Sundhedsstyrelsen er omfattet af reglerne om habilitet i forvaltningsloven, samt i øvrigt af reglerne om god adfærd i det offentlige, som er nærmere beskrevet i publikationen ”God adfærd i det offentlige”. I kan finde publikationen via nedenstående link.

<http://hr.modst.dk/Publications/2007/God%20adfaerd%20i%20det%20offentlige%20-%20Juni%202007.aspx>

Herudover skal ansatte i Sundhedsstyrelsen – i medfør af lægemiddeloven - en gang årligt udfylde en habilitetserklæring, som den nærmeste chef får til gennemsyn. Disse habilitetserklæringer offentliggøres ikke, da de blandt andet indeholder oplysninger af privatøkonomisk karakter.

Der sker således løbende og aktivt en vurdering af medarbejdernes habilitet.

Spørgsmål 5: Vil Sundhedsstyrelsen fremlægge en liste over, hvilke ansatte i Statens Serum Institut, der modtager eller har modtaget økonomiske bidrag af enhver art fra andre bidragsydere end Statens Serum Institut?

Svar:

Sundhedsstyrelsen har oversendt spørgsmålet til Statens Serum Institut. Sundhedsstyrelsen har ikke en sådan liste.

Spørgsmål 6: Mener Sundhedsstyrelsen, at det er lægefagligt forsvarligt, at virksomheder, der tjener penge på vacciner, også bruges som eksperter i medierne?

Svar:

Det ligger uden for styrelsens kompetenceområde at vurdere mediernes brug af eksperter.

Spørgsmål 7: I Vejle Amts Folkeblad udtaler din kollega fra Sundhedsstyrelsen, Søren Brostrøm ”*Vaccination og screening har bragt antallet af nye livmoderhalskræft tilfælde ned på 300 fra 1200*”. Er denne information retvisende?

Svar:

Systematiseret screening for livmoderhalskræft blev påbegyndt i slutningen af 1980’erne, men først i 2006 havde alle amter indført den anbefalede screening for hele aldersgruppen 23-59 år. Screening har medført en markant reduktion i antallet af tilfælde af livmoderhalskræft fra over 900 tilfælde årligt, før screening blev indført, til nu under 400 tilfælde årligt. Det er for tidligt at forvente et betydeligt fald som følge af vaccinationsprogrammet. Søren Brostrøm har oplyst, at han ikke har godkendt det citat, der henvises til.

Spørgsmål 8: Hvordan ville antallet af nye tilfælde udvikle sig, hvis man undlader at screene alle, som er vaccinerede, og alene basere sig på effekten af vaccinationen?

Svar:

Screening for livmoderhalskræft har været meget effektivt og resulteret i mere end en halvering af antallet af tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark set over de sidste 40 år. Til trods for det har Danmark fortsat en af EU’s højeste forekomster af livmoderhalskræft. Deltagelsesprocenten i screeningsprogrammet ligger gennemsnitligt på omkring 70% i Danmark.

Gardasil kan potentielt forebygge de ca. 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, der er forårsaget af HPV- type 16 og 18. Der vil fortsat være et behov for at finde de resterende tilfælde, som forårsages af andre HPV-typer. Screeningsprogrammerne er derfor fortsat vigtige.

Spørgsmål 9: Hvilke kvalitetskrav har Danmark sat inden vaccinationsprogrammet blev indført?

Svar:

Forud for indførelse af HPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet blev der foretaget en omfattende medicinsk teknologivurdering.

Rapporten kan findes via dette link:

http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf.

Rapporten blev brugt som beslutningsgrundlag for, hvorvidt HPV-vaccination skulle indføres i det danske børnevaccinationsprogram. Fordele og ulemper ved at indføre HPV-vaccination i vaccinationsprogrammet blev i den forbindelse undersøgt grundigt.

De danske myndigheder følger, sammen med de europæiske og amerikanske lægemiddelagenter (EMA og FDA), forekomsten af bivirkninger ved brugen af Gardasil. Hvis data viser, at balancen mellem fordele og ulemper (risici) forskubber sig væsentligt, vil der blive grebet ind.

WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety udgav i 2013 en vurdering af sikkerheden ved brug af HPV-vaccinerne. Heri blev det konkluderet, at data fra hele verden fortsat peger på, at HPV-vaccinerne er sikre at anvende, og at fordele opvejer ulemper. Rapporten kan læses via nedenstående link:

http://www.sst.dk/~media/Sundhed%20og%20forebyggelse/Vaccinationer/HPV/130619HPV_VaccineGACVSstatement.ashx

Spørgsmål 10: Det udviklingsforløb de bivirkningsramte oplever, er at deres tilstand forværres – Hvor stor en andel af de bivirkninger der ikke er alvorlige i dag, vurderer Sundhedsstyrelsen vil være alvorlige om et år?

Svar:

Sundhedsstyrelsen har ikke mulighed for at vurdere, hvor stor en andel af de ikke-alvorlige bivirkninger, der vil være alvorlige om et år. Det kan oplyses, at mange af de bivirkninger, der bliver indberettet, er ophørt på indberetningstidspunktet, mens andre bivirkninger fortsat er til stede. Såfremt Sundhedsstyrelsen får nye oplysninger om, at en indberettet bivirkning har udviklet sig og er blevet alvorlig, registreres dette, således at den samlede statistik over antallet af alvorlige bivirkninger er korrekt. Disse oplysninger indgår i overvågningen af vaccinenes sikkerhed.

Sundhedsstyrelsen offentliggør løbende opdaterede opgørelser over indberettede formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne i form af såkaldte "Drug Analysis Prints" (DAPS) på vores hjemmeside. Her kan man se en samlet oversigt over antallet af indberetninger, antallet af formodede bivirkninger og en beskrivelse af de typer formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen.

Spørgsmål 11: Hvis kategoriseringen af alvorlige bivirkninger ikke er korrekt, eller dem der i dag er mindre alvorlige bliver så syge at de kommer i kategorien alvorlige bivirkninger – Hvornår vurderer Sundhedsstyrelsen så at ulemper overstiger fordele? Og har man alder for bivirkning og sygdom med i den vurdering?

Svar:

Sundhedsstyrelsen overvåger løbende de formodede bivirkninger, der indberettes til styrelsen, og i den forbindelse vurderes det, om risici overstiger fordelene ved vaccinen. Alvorlighedsgraden af bivirkninger hos patienterne er altid med i den vurdering. Sundhedsstyrelsen har et vaccinationspanel, der hvert kvartal vurderer alle danske indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner. Sundhedsstyrelsen vurdering er, at vaccinen opfylder sit formål, nemlig at være et væsentligt led i forebyggelsen af livmoderhalskræft. Vaccinen kan i meget sjældne tilfælde have alvorlige bivirkninger, men Sundhedsstyrelsen vurderer på nuværende tidspunkt – som myndighederne i resten af Europa – at fordelene ved vaccinen overstiger ulemperne/risiciene.

Sundhedsstyrelsens overvågning af sikkerheden ved Gardasil foregår i tæt samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), og lægemiddelmyndighederne i de andre EU-/EØS-lande. Sundhedsstyrelsen sender alle danske indberetninger om 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.

Gardasil er godkendt ved en fællesskabsmarkedsføringstilladelse, der er udstedt af Europa-Kommissionen på baggrund af en positiv udtalelse fra CHMP.

Markedsføringstilladelsen er gyldig inden for hele EU. Det er den europæiske bivirkningskomité (PRAC) og CHMP, 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. Det er Europa-Kommissionen, der har kompetence til at træffe beslutninger i forhold markedsføringstilladelsen (ændring, suspension eller tilbagekaldelse), hvis der kommer nye faktuelle oplysninger om sikkerheden ved vaccinerne, og forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt. Kommissionen træffer beslutning 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 repræsentanter i CHMP og PRAC.

I kan læse mere om Gardasil og godkendelsen af vaccinen på agenturets hjemmeside. Her er et link til siden.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Spørgsmål 12-16:

Hvor findes dokumentation for vaccins virkning mod 70% livmoderhalskræft?

Hvor findes dokumentation for vaccins virkning mod 80% analkræft?

Hvor findes dokumentation for vaccins virkning mod 60% vaginalkræft?

Hvor findes dokumentation for vaccins virkning mod 40% kræft i skamlæber?

Hvor findes dokumentation for vaccins virkning mod 90% kønsvorter?

Svar:

Der findes et stort antal HPV-typer, hvoraf mindst 40 kan give anledning til infektion i anogenital-området (analkanal og kønsorganer).

Gardasil beskytter mod 4 bestemte HPV-typer - 6, 11, 16 og 18. Det fremgår af det offentligt tilgængelige, godkendte produktresumé for vaccinen. Der hersker således ingen tvivl om, hvilke HPV-typer der kan forebygges med vaccinen. Infektion med HPV-typerne 6 og 11 kan resultere i kønsvorter (kondylomer) hos begge køn, og vaccinen kan derfor anvendes til forebyggelse af kønsvorter hos begge køn. I kliniske studier i forskellige populationer er det påvist, at vaccinen kan forebygge 60-90% afhængigt af, om man undersøger personer, som har eller som ikke har været udsat for eventuel smitte før vaccination. Det fremgår af produktresuméet for Gardasil, og resultaterne er evalueret af CHMP, der er nedsat under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

Med hensyn til de HPV-typer, der kan forårsage livmoderhalskræft, inddeler man disse i typer, der indebærer en relativ høj risiko (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 og 68) og typer, der indebærer en relativ lav risiko (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 og 81).

Det er i kliniske studier påvist, at HPV type 16 og 18 er årsag til ca 70% af livmoderhalskræft tilfælde (type 16: 55%, type 18: 15%) (Smith et al. Int J Cancer 2007;121(3):621-32). De øvrige HPV-typer er hver især kun årsag til et fåtal af tilfældene.

At Gardasil beskytter mod livmoderhalskræft er vist i store kliniske studier. Da kræft udvikles over mange år, har man i studierne set på forekomsten af forstadier til kræft (CIN2+), idet man ved, at disse vil udvikle sig til kræft, såfremt de ikke bliver behandlet.

I produktresuméet for Gardasil og i den offentliggjorte europæiske evalueringsrapport om godkendelse af vaccinen kan man se resultaterne af de studier, der lå til grund for godkendelsen. Efterfølgende har yderligere studier bekræftet de gode resultater. Lu B et al. har i 2011 publiceret en artikel (BMC Inf Dis 2011;11:13), hvor de har set på de samlede resultater af 7 studier, der inkluderende i alt 44.142 kvinder. De vaccinerede kvinders risiko for at udvikle forstadier til livmoderhalskræft var 4% af de uvaccinerede kvinders risiko med hensyn til HPV-16 og 10% med hensyn til HPV-18.

Et nyt dansk studie (Nielsen A et al. Int J Cancer 2012;130(5):1168-73) af forekomsten af analcancer i Danmark gennem de sidste 30 år har vist, at af samtlige tilfælde var de 76% associeret til HPV. Analcancer sås hyppigere blandt kvinder end blandt mænd, og associationen til HPV var større blandt

kvinder (80,7%) end blandt mænd (67,9%). Som ved livmoderhalskræft dominerer HPV-typerne 16 og 18.

Gardasils effekt imod anal intraepitelial neoplasia (AIN grad 1/2/3) og analcancer samt intraanal persisterende infektion blev vurderet i en gruppe på 598 mænd (Gardasil = 299; placebo = 299), der identificerede sig selv som mænd, som har sex med mænd. Årsagen til at man undersøgte netop denne gruppe er, at anal cancer er væsentlig hyppigere end blandt heteroseksuelle. Ved studieafslutning viste analysen for anallæsioner (opfølgningstid var 2,15 år) en forebyggende effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret AIN 2/3 på 74,9 % (3/194 *versus* 13/208) og imod HPV 16 - eller 18-relateret AIN 2/3 på 86,6 % (1/194 *versus* 8/208).

Med hensyn til vaginal kræft og kræft i skamlæber blev effekten ligeledes undersøgt i de studier, der lå til grund for godkendelsen af Gardasil:

De primære effektanalyser blev udført i per-protokol effekt (PPE) populationen (dvs. alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra studieprotokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7)). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. På rekrutteringstidspunktet var i alt 67 % af personerne naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva (skamlæber) - og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS (forstadier til cancer) og cervixcancer var 88,7 %.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 84,7 %.

Spørgsmål 17: Hvor er den statistiske dokumentation, der påviser, at fordelene langt overstiger ulemperne?

Svar:

I produktresumeeet for Gardasil og i den offentliggjorte europæiske evalueringsrapport om godkendelse af vaccinen kan man som nævnt se resultaterne af de studier, der lå til grund for godkendelsen. Efterfølgende har yderligere studier bekræftet de gode resultater. Lu B et al. har eksempelvis i 2011 publiceret en artikel (BMC Inf Dis 2011;11:13), hvor de har set på de samlede resultater af 7 studier, der inkluderende i alt 44.142 kvinder. De vaccinerede kvinders risiko for at udvikle forstadier til livmoderhalskræft var 4% af de uvaccinerede kvinders risiko med hensyn til HPV-16 og 10% med hensyn til HPV-18.

Som det fremgår af produktresumeeet for Gardasil og af den offentlige europæiske evalueringsrapport er mange tusinde piger, kvinder, drenge og mænd undersøgt i kliniske studier, hvor man har sammenlignet vaccinen med placebo (inaktivt stof) med hensyn til effekt og sikkerhed. Hyppigheden og arten af bivirkninger kan ses i det vedhæftede produktresumé, sektion 4.8.

Efter godkendelsen er der fulgt op i forhold til de personer, der indgik i de kliniske studier, og bivirkninger er indberettet, hvilket ligeledes fremgår af produktresumeeet.

Gardasil er godkendt ved en fællesskabsmarkedsføringstilladelse efter den centrale procedure, hvilket vil sige, at eksperter fra samtlige EU-lande har deltaget i evalueringen af ansøgningen. Når CHMP anbefaler godkendelse af et nyt lægemiddel, har udvalget taget stilling til, om forholdet mellem fordele og risici er gunstigt inden for det godkendte indikationsområde. Det gælder også i forhold til Gardasil.

Nedenfor følger en liste med eksempler på studier, der understøtter vores vurdering af, at fordelene ved vaccinen overstiger ulemperne/risiciene. Studierne viser vaccinenes effekt, og at den generelt tåles fint.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 viruslike particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6(5):271-8.

The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent High-Grade Cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915-27.

The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43. Munoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years; a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-57.

Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano SR. Efficacy and safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Metaanalysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11-13.

Forud for Sundhedsstyrelsens anbefaling om indførelse af HPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet blev der som nævnt ovenfor udarbejdet en Medicinsk Teknologivurdering, hvilket vil sige en rapport, hvor konsekvenser af vaccination nøje gennemgås.

Det er som nævnt fortsat Sundhedsstyrelsens vurdering, at fordelene ved vaccination, der kan forebygge udvikling af livmoderhalskræft og dødsfald heraf, opvejer de ulemper, der kan være forbundet med vaccination og risikoen for bivirkninger.

Spørgsmål 18: Bliver patienten inddraget i en vurdering af bivirkningens karakter?

Svar:

Patientens oplysninger bliver inddraget i vurderingen af en bivirknings karakter. Når Sundhedsstyrelsen modtager en indberetning om en formodet

bivirkning fra en patient, er det patientens egen beskrivelse af bivirkningen, der bliver lagt til grund for det, som styrelsen registrerer i bivirkningsdatabasen. Hvis en sundhedsperson indberetter en formodet bivirkning til Sundhedsstyrelsen, er det denne sundhedspersons beskrivelse af bivirkningen, der bliver lagt til grund for registreringen i bivirkningsdatabasen. Forud for indberetningen har der normalt været en kontakt mellem patient og sundhedsperson. Hvis der er tale om en læge, er patienten typisk blevet undersøgt af lægen forud for indberetningen med henblik på, at lægen kan give en korrekt og fyldestgørende beskrivelse af patientens bivirkninger. Sundhedsstyrelsen foretager en individuel vurdering af, om en bivirkning er alvorlige eller ikke-alvorlig på baggrund af oplysninger om bivirkningen i indberetningen og regler om klassificering af en bivirkning. Ved en ”alvorlig bivirkning” forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade, jf. § 3, stk. 4, i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. En bivirkning er defineret som en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, jf. bekendtgørelsens § 3, stk. 1, og en ”uventet bivirkning” er defineret som en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumet, jf. bekendtgørelsens § 3, stk. 6. Disse definitioner er fælles i EU.

Læger skal indberette alle formodede alvorlige eller uventede bivirkninger ved Gardasil. Det fremgår af § 4, stk. 3 i bekendtgørelsen, at for nye godkendte lægemidler, bortset fra generiske lægemidler, skal læger indberette alle formodede bivirkninger i de første 2 år fra faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede bivirkninger, som de får formodning om hos patienter, de har i behandling. Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Sundhedsstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået formodning herom, jf. bekendtgørelsens § 4, stk. 5. Lægers indberetningspligt gælder ikke for formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Læger kan dog indberette formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl til Sundhedsstyrelsen, jf. bekendtgørelsens § 4, stk. 6.

Patienter og pårørende kan indberette *alle* bivirkninger ved lægemidler, som de får formodning om, til Sundhedsstyrelsen, jf. bekendtgørelsens § 6.

Til orientering kan det i øvrigt oplyses, at læger efter anmodning fra Sundhedsstyrelsen skal udlevere oplysninger fra journaler, obduktions- erklæringer og andet lignende dokumentationsmateriale til brug for styrelsens behandling af bivirkningsindberetninger, jf. bekendtgørelsens § 5. Styrelsen har således mulighed for at indhente supplerende oplysninger hos patientens læge til brug for behandling af en indberetning om en formodet bivirkning. Sundhedsstyrelsen stiller også opfølgende spørgsmål til patienter, som indberetter bivirkninger til styrelsen, når der er behov for det.

Spørgsmål 19: Agter Sundhedsstyrelsen at udstede retningslinjer, der kan hjælpe læger med at diagnosticere bivirkningsramte piger og kvinder?

Svar:

Patienter, som har fået bivirkninger, bør rette henvendelse til deres egen læge med henblik på diagnosticering og behandling. Hvis lægen ikke selv kan udrede patienten, kan lægen henvise patienten til relevante, specialiserede undersøgelser i sygehusregi. Det er regionernes ansvar at sørge for, at der foreligger relevante tilbud om udredning og behandling og at rådgive patienterne om de eksisterende

Sundhedsstyrelsen opdaterer løbende sin information om bivirkninger ved vaccinen. Det sker bl.a. i vores nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger. Hvis det viser sig, at der er nye bivirkninger ved HPV-vaccinen, vil produktresumet blive opdateret. Der kan også være behov for at udsende orienteringsbreve til lægerne om bivirkninger og vigtige forholdsregler i den forbindelse.

Spørgsmål 20: Agter Sundhedsstyrelsen at undersøge hvilke piger, der tåler Gardasil og hvilke der ikke gør?

Svar:

Sundhedsstyrelsen har ikke mulighed for at undersøge dette. Styrelsen har ikke kendskab til, at der findes en generel metode til at undersøge, hvilke piger, der tåler Gardasil, og hvilke piger, der ikke tåler vaccinen.

Det fremgår af produktresumet for Gardasil, at vaccinen er kontraindiceret i følgende tilfælde:

”Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller de anvendte hjælpestoffer.

Personer, som udvikler symptomer, der indikerer overfølsomhed, efter at have modtaget en dosis Gardasil, bør ikke modtage yderligere doser Gardasil.

Indgivelse af Gardasil skal udsættes hos personer, der lider af akut sygdom med feber. En mild infektion såsom mild øvre luftvejsinfektion eller let feber er dog ikke en kontraindikation for vaccination.”

Det indgår som en del af myndighedernes overvågning af vaccinen, at det løbende bliver vurderet, om der er nye kontraindikationer. Hvis det viser sig, at bestemte patientgrupper ikke kan tåle vaccinen, vil der blive indsat oplysninger herom i produktresumet. Det Europæiske Lægemiddelagentur og medlemsstaternes lægemiddelmyndigheder, herunder Sundhedsstyrelsen, overvåger løbende sikkerheden ved vaccinen.

Spørgsmål 21: Hvordan agter Sundhedsstyrelsen at sikre at læger og sygeplejersker er nøje bekendt med producentens kontraindikationer, inden de giver Gardasil-vaccinen?

Svar:

En autoriseret sundhedsperson er under udøvelsen af sin virksomhed forpligtet til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed, jf. autorisationslovens § 17. Det gælder bl.a. for læger og sygeplejersker.

Sundhedspersonalet har adgang til det opdaterede produktresumé om Gardasil. Det forventes, at den enkelte sundhedsperson sætter sig grundigt ind i den tilgængelige produktinformation om vaccinen i forbindelse med varetagelsen af sit faglige virke. Produktresumet indeholder udførlig information om, hvornår vaccination er kontraindiceret.

Spørgsmål 22: Vaccine producenten har ikke afprøvet Gardasil i kombination med andre vacciner. Det sker alligevel. Hvordan agter Sundhedsstyrelsen at sikre, at dette ikke sker?

Svar:

Gardasil er afprøvet i kombination med andre vacciner, og det er konkluderet, at kombinationen ikke har reduceret virkningen af nogle af de anvendte vacciner i betydeligt omfang.

Til orientering kan det oplyses, at produktresumeeet for Gardasil indeholder følgende oplysninger:

”Indgivelse af Gardasil samtidigt med hepatitis B (rekombinant) vaccine forstyrrede ikke immunresponsen over for HPV-typerne.

Serobeskyttelsesforholdet (andelen af personer, der når et serobeskyttende niveau anti-HBs > 10 mIE/ml) var upåvirket (96,5 % ved samtidig vaccination og 97,5 % ved hepatitis B vaccine alene). Anti-HBs geometrisk antistofmiddeltitre var lavere ved co-administration. Den kliniske betydning heraf kendes dog ikke.

Gardasil kan indgives samtidig med en kombineret boostervaccine indeholdende difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (aP) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (TdaP, Td-IPV, TdaP-IPV vacciner)) uden betydende interferens i antistofresponsen mod nogen af vaccinekomponenterne. Dog sås en tendens til lavere anti-HPV GMT i gruppen med samtidig indgivelse. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke. Dette er baseret på resultaterne fra et klinisk studie, hvor en kombineret TdaP-IPV-vaccine blev indgivet samtidig med den første dosis Gardasil (se pkt. 4.8).”

Samtidig indgivelse af Gardasil med andre vacciner end de herover anførte, er ikke blevet undersøgt.

Spørgsmål 24: Hvem har det juridiske ansvar? Hvem har det etiske ansvar?

Svar:

Det er Europa-Kommissionen, der har udstedt en fællesskabsmarkedsføringsstilladelse for Gardasil, og den har det formelle ansvar for denne beslutning. Kommissionens beslutning indebærer, at vaccinen kan sælges og udleveres inden for hele EU og EØS. Kommissionen har også kompetencen til at træffe beslutning om ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af markedsføringsstilladelsen, hvis det viser sig, at forholdet mellem fordele og risici ikke længere er gunstigt.

Det er den europæiske bivirkningskomité (PRAC) og 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 vedr. Gardasil, herunder vurderinger af om der er nye eller ændrede risici ved vaccinen.

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 et produktansvar og et ansvar for at overvåge sikkerheden ved sit produkt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal have et lægemiddelovervågningssystem og skal løbende overveje muligheder for risikominimering og træffe passende sikkerhedsforanstaltninger, hvis det er nødvendigt.

Sundhedsstyrelsen har myndighedsansvar for at overvåge danske indberetninger om formodede bivirkninger ved Gardasil. Det fremgår således 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 HPV-vaccinerne foregår i et tæt og løbende samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), og lægemiddelmyndighederne i de andre EU-/EØS-lande. Sundhedsstyrelsen sender alle alvorlige bivirkninger vedrørende HPV-vaccinerne 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 HPV-vaccinerne.

Sundhedsstyrelsen har for nylig orienteret EMA om en mulig ny og hidtil ukendt bivirkning ved Gardasil. Det drejer sig om Postural Orthostatic Tachycardi Syndrom (forkortet POTS). Årsagsmekanismerne ved udvikling af POTS er uafklarede, men tilstanden er beskrevet efter fx hurtig vækst i teenagealderen, efter infektionssygdomme og voldsomme traumer. POTS er karakteriseret ved, at hjertefrekvensen stiger voldsomt, når man rejser sig fra liggende til oprejst stilling, og at blodtrykket i oprejst tilstand er labilt. Det giver typisk symptomer som svimmelhed, udtalt træthed og besvimelser. Det er ikke alle, der besvimer. POTS kan diagnosticeres ved en vippelejetest. POTS ses hos begge køn, men det 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. Det kan tilføjes at der findes behandlingsmuligheder i forhold til POTS.

Det nye signal om POTS er identificeret på baggrund af danske indberetninger til Sundhedsstyrelsen, og det vil nu blive undersøgt nærmere på fælles europæisk plan med inddragelse af de samlede internationale erfaringer. En sådan undersøgelse kan, hvis der viser sig at være en mulig sammenhæng mellem vaccinen og udvikling af POTS, fx resultere i ændringer af produktresuméet og indlægssedlen samt orienteringsbreve til lægerne. Orienteringsbreve til lægerne benyttes for at sikre, at lægerne får væsentlige nye oplysninger om bivirkninger ved et lægemiddel og vigtige forholdsregler. På den måde får lægerne også bedre mulighed for hurtigt at informere deres patienter om nye bivirkninger ved et lægemiddel.

Sundhedsstyrelsen har 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. 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.

Sundhedsstyrelsen har stor fokus på, at opdateret information om bivirkninger er tilgængelig for læger, patienter og pårørende.

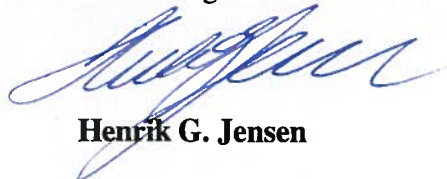
Produktresumeeet for Gardasil er efter markedsføringen af vaccinen blevet opdateret med oplysninger om nye bivirkninger som følge af bl.a. bivirkningsindberetninger. Som eksempel kan nævnes forekomst af cellulitis (hudinfektion), der er indberettet som bivirkning efter markedsføring af vaccinen, og som også er set i et opfølgingsstudie, der sideløbende blev udført. Et andet eksempel er bivirkninger i form af kuldegysninger, muskel- og ledsmerter, der blev indført i produktresumeeet efter gennemgang af en periodisk sikkerhedsopdatering. Det fremgik af den periodiske sikkerhedsopdatering, at disse typer bivirkninger jævnligt blev indberettet, og der blev på den baggrund iværksat undersøgelser, der førte til en opdatering af produktresumeeet. Produktresumeeet bliver således ændret, når det vurderes, at der er sammenhæng mellem anvendelse af vaccinen og en ny type bivirkning. Indberetninger om formodede bivirkninger indgår som en integreret del af myndighedernes sikkerhedsvurderinger.

Sundhedsstyrelsen har det faglige ansvar for børnevaccinationsprogrammet og vurderingen af, om der skal foretages ændringer af programmet.

Sundhedsstyrelsen vil endnu engang gerne takke for jeres spørgsmål. Vi håber, at vi med besvarelsen har givet den ønskede klarhed. Vi har stor medfølelse med jeres families situation, og vi håber, at der snart må komme fremskridt i forhold til jeres datters helbred.

Til orientering kan det oplyses, at vi har sendt et enslydende brev til Inger og Karsten Viborg.

Med venlig hilsen



Henrik G. Jensen