



LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

Foreningen for bivirkningsramte - Covid19 vaccination
Att.: Forkvinde og talsperson Anette Lindberg Friedrichsen
Sendt pr. mail til: anettefriedrichsen@hotmail.com

8. juli 2024
Sagsnr. 2024023685
T +45 22819555
E MAH@dkma.dk

Kære Anette Lindberg Friedrichsen

Tak for dit brev af 14. maj 2024.

Det giver os anledning til at sende nogle supplerende bemærkninger til vores tidligere besvarelse i brev af 1. marts 2024.

Vi skal indledningsvis understrege, at vi har stor forståelse for, at patienter, der oplever ikke at kunne få hjælp i sundhedsvæsenet, står i en vanskelig situation, men at Lægemiddelstyrelsen ikke er den rette myndighed i forhold til drøftelse af tilbud om udredning og behandling af patienter. Det er emner, som I kan drøfte med Sundhedsstyrelsen og regionerne. Vi har noteret, at I også er i dialog med Sundhedsstyrelsen herom.

Lægemiddelstyrelsen overvåger sikkerheden ved Covid-19-vaccinerne i samarbejde med EMA og nationale lægemiddelmyndigheder. Overvågningen omfatter bl.a. data fra indberetninger om formodede bivirkninger, videnskabelig/faglig litteratur, resultater af studier og periodiske sikkerhedsopdateringer fra lægemiddelvirksomhederne.

Vi ser efter signaler om nye eller ændrede risici, der skal undersøges nærmere i den europæiske bivirkningskomite, PRAC. Når vi og PRAC vurderer et signal, inddrager vi den samlede viden om vaccinen. Hvis der findes tilstrækkelig *lægemiddelfaglig* dokumentation for, at der er en sammenhæng mellem en formodet ny bivirkning og vaccinen, vil produktresumet for vaccinen blive opdateret. Hermed overgår bivirkningen til at være kendt, idet den herefter er beskrevet i produktinformationen. Det er som tidligere nævnt EU-Kommissionen, der træffer afgørelse om ændring af vaccineres produktresumé. Det sker på grundlag af en faglig udtalelse fra EMAs lægemiddelkomité, CHMP, der har modtaget en anbefaling fra PRAC, når det handler om vaccineres sikkerhed.

Der var produktresumeeer og indlægssedler, da covid-19-vaccinerne blev taget i anvendelse i Danmark (og resten af EU/EØS). Et lægemiddel kan ikke få en markedsføringstilladelse uden en godkendt og tilgængelig produktinformation. Vaccineres produktresumeeer og indlægssedler var tilgængelige for sundhedsprofessionelle og for alle borgere både via de sædvanlige kanaler, hvor alle lægemidlers produktinformation findes, og via en omfattende ekstraordinær informationsindsats, der fandt sted før og under vaccinationsprogrammet. Den viden om bivirkninger, der var samlet i produktresumeeerne, var baseret på de kliniske studier, der ligger til grund for godkendelsen af vaccinerne. Produktresumeeerne er efterfølgende blevet opdateret, når der er kommet ny viden med den fornødne lægemiddelfaglige dokumentation, på samme måde som det foregår for alle andre vacciner og medicin generelt.

Der kræves evidens på et betydeligt styrkeniveau for at have tilstrækkelig *lægemiddelfaglig* dokumentation til at opdatere produktresumet. Indberetninger om

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

formodede bivirkninger og kasuistikker kan indeholde signaler om nye eller ændrede risici, der skal undersøges nærmere.

Vi anvender indberetninger om formodede bivirkninger til at se efter mønstre og mulige nye sammenhænge med vaccinerne. Kasuistikker indgår også i overvågningen, men de kan ikke i sig selv blive betragtet som dokumentation for en ny bivirkning, da der er tale om beskrivelser af enkelte sygdomstilfælde med usædvanlige symptomer, hvor det ikke er muligt at sammenligne med en baggrundsforekomst, og hvor en mulig årsagssammenhæng skal understøttes stærkere i kombination med systematiske undersøgelser/studier.

Selvom nogle indberettede symptomer/oplevede bivirkninger ikke på nuværende tidspunkt er blevet anerkendt som kendte bivirkninger, er det vigtigt at pointere, at der ikke er tale om en afvisning fra vores side af, at folk har oplevet symptomer, der er helt reelle, men at lægemiddelmyndighederne ikke har den fornødne *lægemiddelfaglige* dokumentation til at konkludere, at denne type symptomer har en årsagssammenhæng med vaccinerne.

Det er også vigtigt at understrege, at overvågningen fortsætter, og at alle indberetninger indgår i den samlede overvågning af vaccineres sikkerhed. Indberetningerne indgår fortsat i den samlede overvågning, og det kan ske, at man på et senere tidspunkt kan genoptage vurderingen af et signal eller rejse et signal, hvis dokumentationen er blevet stærkere. Lægemiddelmyndighederne har fx gjort en stor indsats for, via alle tilgængelige datakilder, at tilvejebringe det fornødne dokumentationsgrundlag for at kunne anerkende hhv. kraftige menstruationsblødninger og kronisk nældefeber, som der i første omgang ikke var tilstrækkelig evidens for.

Når Lægemiddelstyrelsen bruger betegnelsen "formodede bivirkninger", er det fordi det er den betegnelse, der benyttes i bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger ved lægemidler¹ og i EU-lovgivning² om lægemidler. Vi modtager, registrerer og vurderer bivirkningsindberetninger, selvom borgeren eller lægen blot har en formodning om, at en bivirkning kan være forårsaget af lægemidlet. Det er således ikke en betingelse at en borger/patient eller en læge (eller en anden sundhedsperson) er sikker på eller kan dokumentere, at symptomerne er en bivirkning til vaccinen for at indberette til os.

Lægemiddelstyrelsen foretager ikke opfølgning (over for borgere eller læger) på samtlige indberetninger. De fleste indberetninger om covid-19-vaccinerne omhandler allerede kendte bivirkninger, som er milde eller moderate. Denne type indberetninger giver normalt ikke anledning til at følge op med kontakt til patient/borger eller læge, da de ikke indeholder nyt om vaccinerne. Vi indhenter som nævnt i brevet af 1. marts 2024 typisk oplysninger fra borgeren eller lægen, hvis det er nødvendigt til brug for vurdering af et muligt signal om en ny type bivirkning, eller hvis der er behov for en medicinsk bekræftelse af lægen, når vi modtager borgerindberetninger om formodede alvorlige bivirkninger.

Vi har en fælles definition af alvorlige bivirkninger inden for EU/EØS. Ved en alvorlig bivirkning fremkaldt af et lægemiddel til mennesker forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig

¹ Bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. (med senere ændringer).

² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, som ændret ved direktiv 2010/84/EU, Kommissionens gennemførelsesforordning 520/2012 om udførelsen af lægemiddellovervågningsaktiviteter og Europa-Parlamentets og Rådets forordning 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af lægemidler, som ændret ved forordning 1235/2010.

hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade³.

Lægemiddelstyrelsen har ikke oplysninger om det præcise antal personer, hvor vi har skønnet, at det var nødvendigt at indhente supplerende oplysninger. Det afhænger i øvrigt af indholdet og kvaliteten af indberetningen, om det er nødvendigt at foretage opfølgning. Det har bl.a. været indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger i form af kraftige allergiske reaktioner, betændelse i hjertemusklen, hjer-tehindebetændelse, blodpropper og dødsfald, hvor det har været nødvendigt at indhente supplerende oplysninger, herunder oplysninger fra patientjournaler og obduktionserklæringer, til brug for styrelsens behandling af indberetningerne.

Vi vil gerne tydeliggøre på vores hjemmeside, at det er vigtigt, at borgere og læger indberetter igen, hvis der er væsentlige nye oplysninger til en tidligere indberetning. Hjemmesiden vil blive opdateret med information herom.

Vi oplyser i brevet af 1. marts 2024, at langt de fleste indberettede formodede bivirkninger er milde og moderate. Det er hovedsageligt kendte og forbigående bivirkninger som f.eks. reaktioner på indstiksstedet, træthed, hovedpine, muskelsmerter, led-smerter, kvalme og feber. Når en vaccine aktiverer immunsystemet, vil mange opleve influenzalignende symptomer. Det er almindeligt og et tegn på, at kroppens immunsystem reagerer på vaccinen. Reaktionen vil normalt være overstået inden for få dage eller uger. Det kan forekomme, at enkelte vaccinerede har bivirkningerne i en længere periode. Den dokumentation, der ligger til grund for det, er resultater af kliniske forsøg og bivirkningsdata, der er indsamlet i forbindelse med godkendelse og efter ibrugtagning af vaccinerne.

I kan i øvrigt læse om grundlaget for godkendelsen af vaccinerne, herunder om afvejning af fordele og risici ved vaccinerne, på vores hjemmeside (temasiden om covid-19-vacciner) og på EMAs hjemmeside (ema.europa.eu).

Du spørger, hvordan vi kan dokumentere, at de små rester af DNA i mRNA-vacciner ikke udgør en risiko for mennesker eller miljø.

Lægemiddelstyrelsen kan oplyse, at det anses for yderst usandsynligt, at de små sporrester af plasmid-DNA, der kan findes i plasmidet for Covid-19-vaccinerne (mRNA-vaccinerne), skulle kunne påvirke det menneskelige genom negativt, eller på anden måde udgøre en sundhedsrisiko for mennesker eller en risiko for miljøet.

De firmaer, der fremstiller vaccinerne, skal kunne dokumentere, at deres fremstillingsproces, som led i den obligatoriske rensning af urenheder og udgangsmaterialer, kan fjerne DNA-rester til et meget, meget lavt niveau (under en fastsat grænse). Som led i fremstillingsprocessen skal der også være aktive kontroller, der viser, at de accepterede DNA-grænser bliver overholdt. Grænsen for DNA-rester er sat således, at det er meget usandsynligt, at DNA-resterne kan have biologisk og skadelig effekt.

Baseret på globale erfaringer med mange forskellige biologiske lægemidler siden midten af 1980'erne er det efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse meget usandsynligt, at DNA-rester (sporrester under en fastsat grænse) udgør en sundhedsrisiko for

³ Jf. artikel 1, nr. 12, i direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for human-medicinske lægemidler.

mennesker. Guidelines om urenheder i lægemidler findes på EMAs hjemmeside⁴. Til orientering kan eksempelvis også henvises til nedenstående referencer⁵.

De firmaer, der fremstiller vaccinerne, skal bl.a. opfylde krav til god fremstillingspraksis (GMP). Kravene skal sikre, at vaccinerne har samme kvalitet, og at vaccinerne opfylder de specifikationer, der er oplyst om den kvalitative og kvantitative sammensætning af vaccinerne. Producenten skal også vise over for myndighederne, at de anvendte analysemetoder giver pålidelige resultater, og myndighederne godkender, hvilke resultater/grænser, der er acceptable for de enkelte analyser, der anvendes. Covid-19-vaccinerne bliver endvidere testet af et EU-myndighedslaboratorium inden frigivelse af en vaccinebatch i EU. Hver vaccinebatch bliver således analyseret to gange (af producenten og myndighederne). En batch bliver frigivet i EU, hvis begge tests er acceptable.

Du oplyser, at flere patienter med alvorlige vaccineskader har abnormt høje tal i blodprøver for antistoffer mod spikeprotein samt abnorme mængder cirkulerende spikeprotein, og du spørger, om du ikke bør undersøge dette.

Lægemiddelstyrelsen er ikke bekendt med, at fund af spikeprotein i blodet skulle være en valid markør for bivirkninger efter vaccination. Formålet med vaccination er, at kroppen danner spikeprotein, som stimulerer et beskyttende immunforsvar, og dermed giver beskyttelse mod Covid-19. Det er velkendt, at spikeprotein kan detekteres i blodbanen i en periode efter vaccination, men niveauerne er langt under de niveauer, som kan forventes at være associeret med toksisk effekt⁶.

Vi håber, at vi med ovennævnte har besvaret jeres supplerende spørgsmål om overvågning af vaccineres sikkerhed.

Lægemiddelstyrelsen kan i øvrigt henvise til Sundhedsstyrelsen og regionerne, hvis I har spørgsmål vedrørende tilbud om undersøgelse og behandling af patienter, som oplever bivirkninger efter Covid-19-vaccination. Det er også Sundhedsstyrelsen, der kan besvare jeres spørgsmål vedrørende Sundhedsstyrelsens vurdering af fordele og ulemper ved vaccination, vaccination af gravide og monitorering af mor og barns helbred efter vaccination. Det fremgår af produktresuméerne for Comirnaty og Spikevax, at vaccinerne kan anvendes under graviditet. Denne information er baseret på dokumentation i form af en stor mængde observationsdata om vaccinerede gravide samt studier (dyreforsøg om reproduktionstoksicitet).

Sundhedsstyrelsen har offentliggjort en vejledning om vaccination mod Covid-19 om den omhu og samvittighedsfuldhed, som læger og andet sundhedspersonale efter

⁴ Se bl.a. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/quality-guidelines/quality-impurities> og <https://www.ema.europa.eu/en/dna-host-cell-protein-impurities-routine-testing-versus-validation-studies-scientific-guideline>

⁵ Acceptability of cell substrates for production of biologicals: report of a WHO study group, November 1986 <https://iris.who.int/handle/10665/38501>, Grachev V. et al, WHO requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals Requirements for biological substances no. 50. Biologicals. 1998 Sep;26(3):175-93. doi: 10.1006/biol.1998.0153; Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks, Annex 3, TRS No 978, "https://www.who.int/publications/m/item/animal-cell-culture-trs-no-978-annex3"; Meeting Report, WHO Study Group on Cell Substrates for Production, of Biologicals WHO Headquarters, Geneva, 11 - 12 June 2007, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/cell-substrates/cells.finnal.mtgrep.ik.26_sep_07.pdf?sfvrsn=3db7d37a_3&download=true

⁶ Cosentino M et al, The spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers. Trends Mol Med. 2022 Oct;28(10):797-799. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.009; Marquez-Martinez S et al, The Biodistribution of the Spike Protein after Ad26.COVID. S Vaccination Is Unlikely to Play a Role in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Vaccines (Basel). 2024 May 20;12(5):559. doi: 10.3390/vaccines12050559.

autorisationslovens § 17 skal udvise i deres virke ved udførelse af vaccination samt retningslinjer for vaccination mod covid-19, der fastsætter rammer for vaccination mod covid-19. Vejledningen indeholder information om, at det fremgår af vaccineres godkendte produktresumé, hvem der ikke tåler vaccination (kontraindikationer), og hvornår der skal udvises forsigtighed. Retningslinjerne indeholder bl.a. et afsnit om reglerne om informeret samtykke, information om kontraindikationer og faglige rammer for håndtering af kontraindikationer.

Styrelsen for Patientsikkerhed og Sundhedsstyrelsen er de rette myndigheder til at besvare jeres spørgsmål om informeret samtykke, information til læger og andet sundhedspersonale om kontraindikationer, ansvar for vaccinationer og mulige fejl, der er opstået i forbindelse med vaccinationer.

Med venlig hilsen



