

Referat af mødet den 21. maj 2014 i Rådet for Lægemiddelovervågning

Deltagere: Ib Valsborg, Jens Peter Balling, Rita Offersen, Mette Holst, Birthe Søndergaard, Michael Dupont, Jesper Hallas og Sine Jensen.

Fra Sundhedsstyrelsen deltog: Helle Harder og Henrik G. Jensen.

4.juni 2014

Der var afbud fra Annemarie Hellebek, Kim Dalhof og Marianne Lisby

Reference Tina Sølberg

1. Velkomst til møde – referat fra sidste møde

Der var kommet enkelte rettelser til referatet ved første udsendelse, som blev rettet og referatet blev fremsendt igen og det tilrettede referat blev godkendt på mødet.

2. Ændringer i habilitetsforhold

Formanden gjorde opmærksom på, at det er vigtigt at medlemmerne husker at give sekretariatet besked hvis der sker ændringer i deres habilitetsforhold. Fremover vil dette være et fast punkt på dagsordenen i lighed med tilsvarende møde i Sundhedsstyrelsen

3. Meddelelser fra Formanden

- ingen meddelelser

4. Meddelelser fra Sundhedsstyrelsen

Ny dansk "alternate" i PRAC

Torbjørn Callreus er valgt, som ny alternate til PRAC efter Line Michan. Torbjørn har indenfor sit område betydelig faglig tyngde og har indgående erfaring med arbejdet i EMA bl.a. fra tidligere ansættelse i EMA herunder som coopted medlem af den europæiske bivirkningskomite.

Årsrapporten 2013

Mangler kun lige de sidste justeringer, så er den klar og udgives sammen med næste nummer af Nyt om bivirkninger i slutningen af maj. Der er en række interessante oversigter i årsrapporten, men mest markant er det,

at 2013 blev det år, hvor der indtil videre er indberettet flest bivirkninger. Årsrapporten udsendes snarest og separat til rådsmedlemmerne.

HPV – status for bivirkninger

I det næste nummer af Nyt om Bivirkninger er der foretaget en særlig opgørelse vedrørende bivirkninger fra HPV-vacinen. Det ses, at antallet af indberetninger nu er ved at vende tilbage til det normale niveau. Fra og med næste opgørelse vi afrapporteringer derfor ske sammen med det bivirkningerne fra det øvrige børnevaccinationsprogram.

Handlingsplan III

Høringsfristen på Handlingsplan III er nu udløbet, og blandt hørings-svarene er der blandt andet et forslag fra Lægeforeningen om at Sundhedsstyrelsen afholder en større konference i udgangen af 2015, hvor alle interessenter inddrages, og hvor konferencens konklusioner så kan inddrages i Handlingsplanen for 2016. Vi drøftede kort, at det kunne være en mulighed, at Rådet arrangerede denne konference.

5. HPV- vaccination - status for virkning

Oplæg af professor Susanne Krüger Kjær, Rigshospitalet.

Oplægget må ikke offentliggøres, da det indeholder upublicerede data, men da det tog udgangspunkt i vedhæftede artikel fra Videnskab.dk vedhæftes denne i stedet.

6. Registerundersøgelser og moderne bivirkningsovervågning

Oplæg v/rådsmedlem Jesper Hallas. Oplæg vedlagt.

7. Informationsaktiviteter 2014/2015

Bilag – Oplæg til drøftelse

Antallet af bivirkningsindberetninger fra praktiserende læger er faldende, og i efteråret 2014/foråret 2015 iværksættes der en informationsindsats, der skal føre til flere og bedre indberetninger.

Der blev spurgt til om grunden til det faldende antal indberetninger er undersøgt, så vi ved hvad det skyldes. Helle fortalte, at det vil vi undersøge inden projektet skydes i gang.

I de 2 regioner hvor der er ansat bivirkningsmanagers er der en markant stigning i antallet af indberetninger, så samlet set et antallet af indberetninger fra sygehusene stigende.

Det blev bemærket at et succeskriterie vel ikke kun er antallet, men vel også kvaliteten af indberetningerne. Henrik henledte opmærksomheden på det Kvalitetsforum, som er nævnt i Handlingsplanen, og som netop skal arbejde med øget kvalitet i indberetningerne.

Der vil også blive lavet en kampagne mod patienter og pårørende for at få flere indberetninger.

Birthe Søndergaard sagde, at apotekerne igen gerne stiller op og er behjælpelige med at formidle oplysningerne til borgerne. Rita Offersen sagde, at også virksomhederne under Dansk Erhverv gerne medvirker i kampagnen.

Sine Jensen sagde at Forbrugerrådet selvfølgelig også er behjælpelig med at linke til apps osv. i kampagnen til borgere.

Der blev spurgt til medlemmerne af Kvalitetsforum og hvorfor der ingen læger er. Henrik sagde, at det er en fejl, og at det vil der blive lavet om på.

En orientering om Kvalitetsforum vil blive givet på næste møde.

8. Opfølgning på Bivirkningshandlingsplan III – hvordan vil Rådet drøfte aktiviteterne og informeres om resultaterne?

Handlingsplanen ligger i departementet og vi afventer deres tilbagemelding.

Det blev aftalt, at der bliver lavet en skriftlig opfølgning på Handlingsplanen til rådet.

Der blev spurgt til timingen af handlingsplanen og om projekterne kunne nås ,når nu halvdelen af året næsten er gået. Henrik svarede at mht. timingen, så er der jo kommet ny minister ind over, og han skal have tid til at sætte sig ind i tingene, og det forventes at projekterne stadig kan nås.

9. Evt

Der var ingen bemærkninger til evt.

HPV-vaccinen virker effektivt på danske kvinder

Af: Kristian Sjøgren, Journalist
20. februar 2014 kl. 16:08

HPV-vaccinen mod livmoderhalskræft blev indført i Danmark i 2006. Den virker allerede efter hensigten og har markant reduceret risikoen for, at kvinder udvikler forstadier til kræftsygdommen, viser ny dansk forskning.

HPV-vaccinen mod den frygtede human papillomavirus (HPV), der kan være årsag til udvikling af livmoderhalskræft, virker efter hensigten.

Det er konklusionen i et nyt studie, hvor forskere fra Kræftens Bekæmpelse og Rigshospitalet har undersøgt forekomsten af forstadier til livmoderhalskræft blandt danske piger og kvinder, der er blevet vaccineret med HPV-vaccinen Gardasil.

Studiet er verdens første af sin slags, hvor forskere undersøger forskellen i forekomst af forstadier til livmoderhalskræft blandt vaccinerede og ikke-vaccinerede kvinder på landsplan.

Undersøgelsen viser, at blandt kvinder født mellem 1989 og 1999 har der været signifikant færre tilfælde af forstadier til livmoderhalskræft for vaccinerede kvinder i forhold til kvinder født i samme tidsrum, der ikke er blevet vaccinerede.

Professor og læge Susanne Krüger Kjær fra Kræftens Bekæmpelse og Rigshospitalets gynækologiske afdeling fortæller:

»Vores undersøgelse viser en reduktion på mellem 40 og 80 procent i tilfælde af forstadier til livmoderhalskræft blandt vaccinerede kvinder i forhold til kvinder, der ikke er blevet vaccineret. Man må formode, at det også gælder risikoen for senere udvikling af sygdommen.«

Undersøgelsen er [netop offentliggjort i det videnskabelige tidsskrift Journal of the National Cancer Institute](#).

Danmark er speciel

I undersøgelsen har forskerne kigget på forekomsten af forstadier til livmoderhalskræft for alle danske kvinder født mellem 1989 og 1999.

Samtidig har forskerne indhentet informationer om, hvorvidt kvinderne var blevet vaccineret eller ej med HPV-vaccinen, der blev godkendt til brug i Danmark i 2006 og senere indført i det danske børnevaccinationsprogram.

Undersøgelsen er særlig interessant, da det kun er få år siden, at HPV vaccinen blev indført i Danmark, og det er derfor meget tidligt at kunne konkludere, at den har den ønskede effekt.

»Det specielle ved Danmark er, at vi har været meget hurtige med at få indført HPV-vaccinen på landsplan. Derfor kan vi lave så grundig en undersøgelse af HPV-vaccinens effekt så tidligt,« siger Susanne Krüger Kjær.

Færre livmoderhalskræfttilfælde i fremtiden

Susanne Krüger Kjær forventer, at vaccinen også senere hen vil komme til at sætte sit præg på antallet af livmoderhalskræfttilfælde.

Selvom nogle forstadier til livmoderhalskræft aldrig udvikler sig til sygdommen, må den markante nedgang i antallet af kvinder med forstadier til livmoderhalskræft ifølge Susanne Krüger Kjær også komme til at betyde en nedgang i antallet af kræfttilfælde i fremtiden.

»Vi kan jo ikke sige noget med sikkerhed endnu, men jeg forventer da, at gruppen af kvinder, der er født fra 1989 til 1999 og har fået HPV-vaccinen vil opleve langt færre tilfælde af livmoderhalskræft, når de når en alder, hvor sygdommen typisk udvikler sig om 10 til 20 år,« siger Susanne Krüger Kjær.

Forsker: Selvfølgelig virker den

Professor Jan Pravsgaard Christensen fra Københavns Universitets Institut for International Sundhed, Immunologi og mikrobiologi er ekspert i vacciner.

Resultatet af det nye studie undrer ham ikke.

»Selvfølgelig virker den. Der ligger jo et godt grundarbejde bag ved, inden man begyndte at bruge vaccinen. Den er designet til at forhindre virusinfektioner, så selvfølgelig gør den det. Resultatet af studiet er ikke en overraskelse,« siger Jan Pravsgaard Christensen.

Dækker vaccine helt? spørger forsker

Ifølge Jan Pravsgaard Christensen er andre aspekter af HPV-vaccinen også interessante at kigge på, eksempelvis hvor effektiv vaccinen er – altså hvor mange af de vaccinerede, der alligevel har fået livmoderhalskræft.

Hvis det tal ikke er nul, kan man konkludere, at enten dækker vaccinen ikke fuldt ud, eller der er andre HPV-varianter, som fortsat giver livmoderhalskræft

»Det vil jo være interessant at vide, hvor god dækning vaccinen giver. Er man helt beskyttet eller ej?« spørger Jan Pravsgaard Christensen.

Dækker ikke mod alle former for HPV-virus

Dog er det ikke i sig selv en overraskelse, at nogle kvinder stadig får livmoderhalskræft trods vaccinen, mener Susanne Krüger Kjær.

»Når man vaccinerer mod livmoderhalskræft med HPV-vaccinen Gardasil, vaccinerer man kun mod fire typer HPV-virus. Det er de mest almindelige i Europa,« siger hun.

Men der er også andre typer HPV-virus, som kan være årsag til livmoderhalskræft, og de bliver ikke slået ned af vaccinen.

»Det interessante er, om disse typer HPV spredt sig nu, hvor man vaccinerer imod og forhindre de fire mest almindelige typer. Det kan være, at vaccinen giver plads til, at de kan sprede sig,« siger Jan Pravsgaard Christensen.

På sigt anbefaler Jan Pravsgaard Christensen derfor, at man laver flere af denne type studier og ser på, om der forekommer en øget forekomst af livmoderhalskræft forårsaget af HPV-virus-typer, der ikke er vaccineret imod med HPV-vaccinen.

Det vil give et billede af, hvorvidt HPV-vaccinen også virker på den lange bane, eller om vaccinen bare skubber problemet længere ud i fremtiden.

Studie har PR-værdi

Jan Pravsgaard mener også, at undersøgelser som det nye studie tjener flere forskellige formål. Det ene er det rent videnskabelige - virker vaccinen eller ej - mens det andet formål mere drejer sig om profileringen af HPV-vacciner.

»Der er mange kvinder, der har været bekymret for HPV-vaccinen. Studier som dette tjener jo også formålet at fortælle den positive historie om vaccinen,« siger Jan Pravsgaard Christensen.

»Det er jo desværre sådan, at hver gang nogen råber op og siger, at noget er galt med en vaccine, skal der 100 studier til for at vise, at det modsatte gør sig gældende, før folk ikke længere tror, at det hele er en stor konspirationsteori. Det formål tjener dette studie også – at fortælle det vigtigste: At HPV-vaccinen redder liv,« siger Jan Pravsgaard Christensen.

Du kan læse mere om diskussionen omkring bivirkningerne ved HPV-vaccinen i artiklen '[Professor: Kritik mod HPV-vaccinen er uvidenskabelig](#)'.

Registerundersøgelser og moderne bivirkningsovervågning

Jesper Hallas

Klinisk farmakologi

Syddansk Universitet

jhallas@health.sdu.dk

Disposition

- Problemer
- Løsninger
- Lægemiddelepidemiologiske databaser
- Hvornår kan man ikke bruge (register)epidemiologi
 - Stærk confounding-by-indication
 - Outcome er dårligt dækket af kodning
 - Outcome fører ikke til sygehuskontakt
 - Nøjagtig timing er kritisk i forhold til lægemiddel

Problem I

Enhver bivirkning kan forveksles
med spontant opstået sygdom



**“I’ve been taking this medication for 50 years
and I’m going to sue! The side effects
made me wrinkled, fat and bald!”**

Problem 1, konsekvenser

- Bivirkninger overses
- Falske bivirkninger

Løsning

Kohortestudie

Sammenligning mellem brugere og ikke-brugere af lægemidlet mht udvikling af outcome.

Case-control studie

Sammenligning af personer med og uden outcome mht deres tidligere brug af lægemidlet.

Problem 2

Nogle problemstillinger kræver meget store materialer

Cancer Risk in Long-term Users of Valproate: A Population-Based Case-Control Study

Jesper Hallas,¹ Søren Friis,³ Lars Bjerrum,² Henrik Støvring,² Sverre Flatabø Narverud,¹ Thomas Heyerdahl,¹ Kirsten Grønæk,⁴ and Morten Andersen²

¹Research Unit of Clinical Pharmacology and ²Research Unit for General Practice, University of Southern Denmark, Odense, Denmark and ³Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society; ⁴Department of Haematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Abstract

Background: Inhibitors of histone deacetylases (HDAC) have shown promise as targeted cancer therapy. Valproate, an older anticonvulsant, has been shown to possess HDAC inhibitory activity. We undertook this case-control study to clarify whether long-term users of valproate had a reduced cancer incidence. If so, it would support HDAC inhibition as a pharmacologic principle in chemoprevention.

Methods: We identified 149,417 incident cancer cases in Denmark during the study period 2000 through 2005, and 597,668 age- and gender-matched controls. Data on history of cancer, past hospital admission diagnoses, and prescription history were obtained from the Danish Cancer Registry, the Danish National Patient Registry, and the Danish Prescription Registry. Primary exposure to valproate was defined as a cumulative dose of minimum 1,500 g within the past 5 years.

Confounders were controlled by conditional logistic regression.

Results: Among the cases and controls, 81 (0.05%) and 260 (0.04%), respectively, were long-term users of valproate. For cancer overall, the crude and adjusted odds ratios were 1.25 [95% confidence interval (95% CI), 0.97-1.60] and 1.21 (95% CI, 0.95-1.56), respectively. Subgroup analyses revealed no dose or duration effect for overall cancer incidence, and no specific cancer site was found to be inversely associated with long-term use of valproate. For lung cancer, we found a positive but imprecise association (adjusted odds ratio, 2.32; 95% CI, 1.12-4.79). **Conclusion:** Long-term valproate use is not associated with a reduced cancer risk. Our study does not support HDAC inhibition as a pharmacologic principle for general chemoprevention. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(6):1714-9)

Danish Medicines Agency and Danmarks Statistik

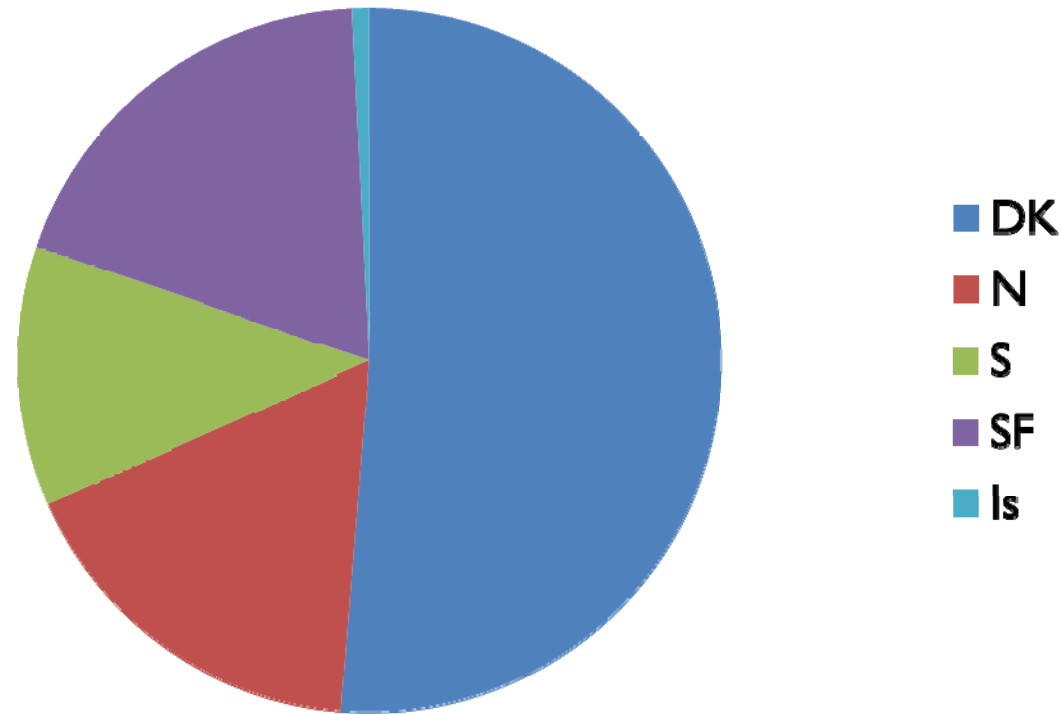
- A complete copy of the DKMA prescription register since 1995!
- A complete copy of the Danish Patient Registry since 1977
- Linkage enabled by mutual encrypted CPR-number
- Access through secure connection
- Individual-level data are not given to researchers
- Tables and analyses are transferred by e-mail to the researchers
- "Forskervserviceenhed"
- Contact: www.dst.dk/forskning

Pharmacoepidemiological databases worldwide

Database	Population base	From
Saskatchewan (Ca)	1.0	1976
COMPASS (USA)	10	1980
Kaiser Permanente (USA)	2-6	1969
Puget Sound (USA)	0.3	1972
Jämtland, Tierp (S)	0.04	1972
GPRD (UK)	3-4	1987
MEMO (Scotl)	0.4	1989
Odense	0.5	1990
Nordjylland	0.5	1989
Danmark	5,4	1994
Norge	4,6	2004
Sverige	9	2005
Finland	5	1995

Fordeling af PE studier, Norden 2005-10, n=525

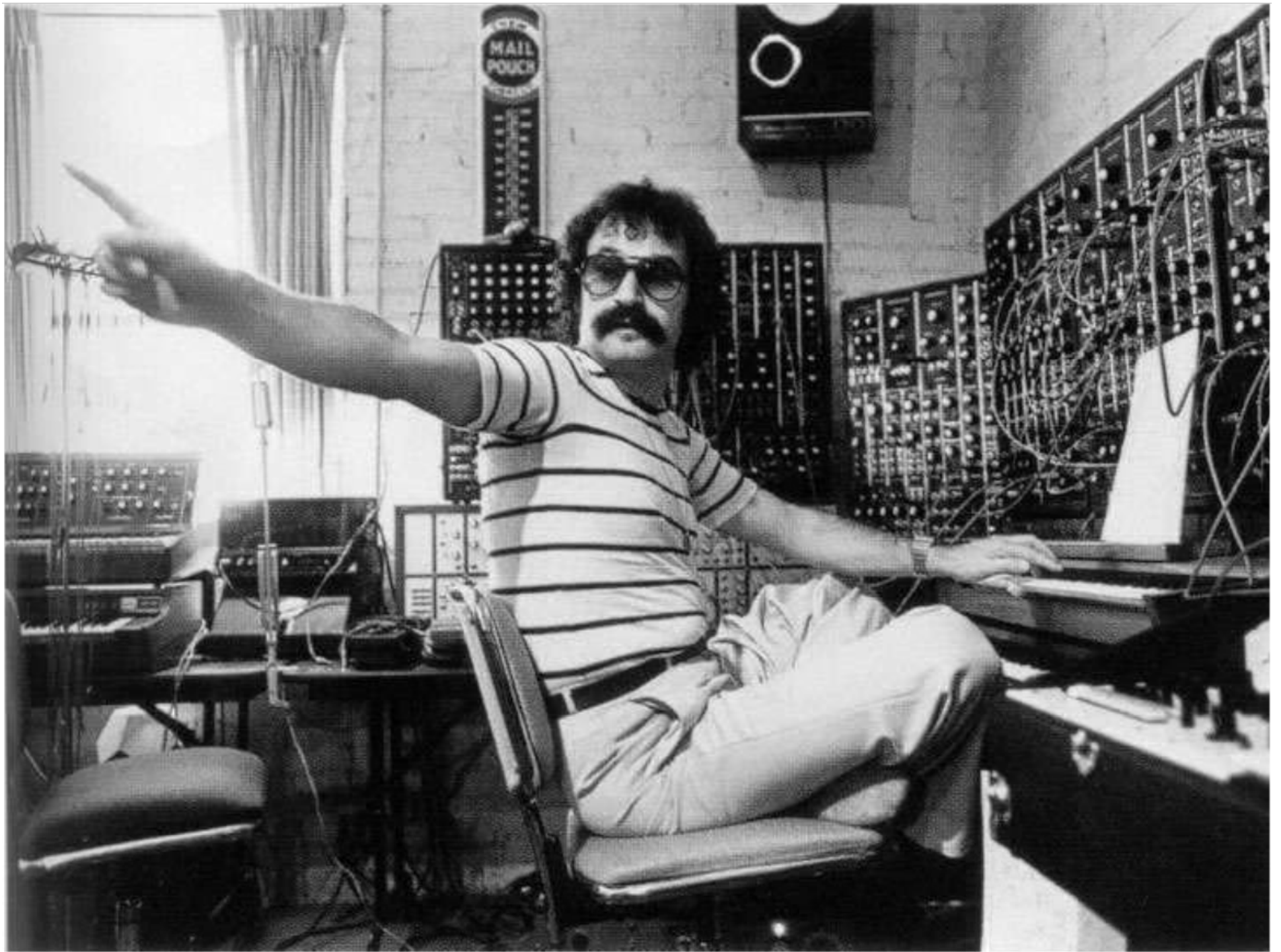
Studier

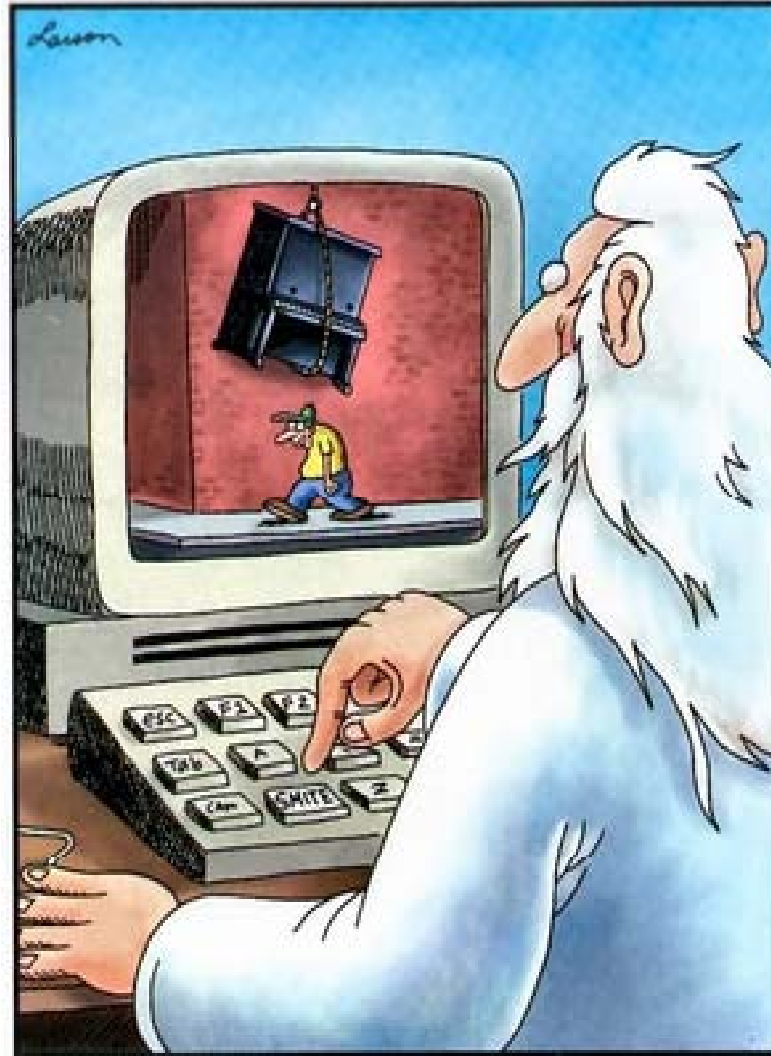


Wettermark et al 2013.

International networks for databases

- NorPEN, Nordic Pharmacoepidemiology Network
- ENCePP, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.
www.encepp.eu
- ISPE, International Society of Pharmacoepidemiology, Special Interest Group for Databases. www.pharmacoepi.org
- Sentinel Project, USA





God at His computer

Problem 3, Confounding

Mixing of effects

Bias generated by the lack of comparability between users and non-users of drugs

Some confounded associations

- Users of asthma drugs have an increased risk of peptic ulcer bleedings
- Users of diet products have fewer femoral neck fractures than others.
- Users of low-dose ASA have AMI more frequently than others.

Confounder Control

IN DESIGN

- Randomisation
- Cross-over
- Restriction
- Matching in cohorte studies
- Matching in case-control studies

ANALYSIS

- Standardisation
- Stratification
- Multivariate modelling
- Cross-over
- Symmetry analysis

Confounding by indication/severity

The reason for prescribing the drug is a powerful determinant for the studied outcome.

Miettinen's exercise: "Study" of anticoagulant effect

Exposure : use of oral anticoagulants

End-point : DVT

True rate ratio (RR) : <1 (0.1?)

Adjusted for age and sex : **RR = 27**

Adjusted for age, sex and known risk factors for DVT:

RR = 4

Outcome er dårligt dækket af kodning eller fører ikke til sygehuskontakt

...De besvimer, og deres hjerte galopperer. De har blodtryksforstyrrelser og føler svimmelhed, hovedpine og kvalme.....

SYGDOM 11. JUL. 2015 KL. 10.04

Forening: Flere oplever bivirkninger efter HPV-vaccine

Vaccinationsforum melder om stigning i antal henvendelser fra vaccinerede kvinder.



UBEHAGELIGT. Bivirkningerne ved vaccinen kan blandt andet være svimmelhed, hovedpine og kvalme. Kvinden på billedet har intet med den aktuelle sag at gøre. - Foto: SISSE DUPONT (arkiv)

DEL

CECILIE LUND KRISTIANSEN

Der er sket en pludselig stigning i antallet af kvinder, der henvender sig med symptomer, efter de har fået HPV-vaccinen, som skal beskytte dem mod livmoderhalskræft.

Det fortæller formand for foreningen Vaccinationsforum, Else Jensen.

LÆS OGSÅ Frustrerede forældre: HPV-vaccine har gjort vores datters liv til et helvede

Vaccinationsforum er en privat forening, der vil udbrede viden om vaccinationer og støtte vaccineskadede. Foreningen havde kun fået en enkelt henvendelse i 2010, indtil den i maj i år blev kontaktet af fem unge

Hvis nøjagtig timing er kritisk...

65-year old man takes sildenafil and experiences an MI after a half hour.

- No attempt of intercourse
- No history of cardiovascular disease. Never-smoker, has neither hypertension, hyperlipidemia or diabetes.
- First-ever use of sildenafil

Feenstra et al. Lancet 1998; 352: 957-8.

Register based PE studies, pro et con

Pro:

- Large N-values
- retrospective data of high quality
- quick response
- low drop-out rate
- cohort studies are feasible
- representative controls
- no recall- or interview-bias

Con:

- variable quality of diagnosis data
- important confounders not recorded (smoking, BMI, drinking)
- no recording of OTC drugs
- may not be used with acute drug effects

Konklusioner

- Lægemeddelepidemiologisk forskning indebærer oftest sammenligning mellem brugere og ikke-brugere af et givet lægemiddel
- Sådanne sammenligninger kan ofte gennemføres ved brug af registre
- Mange fordele ved registerstudier, ud over størrelsen
- Danmark har en international førerposition i registerstudier
- Visse problemstillinger er dog ikke egnede til dette:
 - Stærk confounding-by-indication
 - Outcome er dårligt dækket af kodning
 - Outcome fører ikke til sygehuskontakt
 - Nøjagtig timing er kritisk i forhold til lægemiddelbrug