

# folkehelseinstituttet

Helse- og omsorgsdepartementet,  
Postboks 8011 Dep,  
0030 Oslo

Deres ref: 200684335/-HEJ

Vår ref: 06/1722

Dato: 3. november 2006

## Redegjørelse for vaksinesaker

Det vises til Helse- og omsorgsdepartementets brev datert henholdsvis 13. og 19. oktober, der det bes om redegjørelse for de punktene på vaksinefeltet som er kommet i søkelyset gjennom TV 2's to Dokument 2-programmer. I tillegg til de punktene departementet ber om redegjørelse for, har vi lagt inn en redegjørelse for instituttets vaksineproduksjon gjennom tidene, da også det temaet var sterkt fremme i det første programmet. Vi tar opp følgende emner i redegjørelsen:

1. **Vaksineproduksjon ved Folkehelseinstituttet**
2. **DTP-vaksine og hjerneskade**
3. **Meldinger om vaksinereaksjoner**
  - 3.1. **Håndtering av meldinger om vaksinereaksjoner på 1970- til 1990-tallet**
  - 3.2. **Meldinger til MSIS om alvorlige bivirkninger og komplikasjoner på DTP-vaksinen Folkehelseinstituttet produserte.**
4. **Kliniske utprøvinger av vaksiner mot meningokokk gruppe B sykdom, med spesiell vekt på beskyttelsesforsøket i ungdomsskolen.**
  - 4.1. **Beskrivelse av forsøket og forsøkets organisering.**
  - 4.2. **Informasjon til deltakerne i utprøvinger av meningokokk gruppe B vaksine**
  - 4.3. **Meldinger om bivirkninger i beskyttelsesforsøket med meningokokk B vaksine**
  - 4.4. **Epidemiologisk undersøkelse knyttet til forekomsten av nevrologiske hendelser i ungdomsskoleforsøket**
  - 4.5. **Risiko for alvorlig sykdom / skade hos flere personer i som deltok i utprøvingene av meningokokkvaksine**
  - 4.6. **Status og fremdrift i arbeidet med studien for å se om det er overhyppighet av ME blant personer som har fått meningokokk B vaksine**
5. **Avtaler knyttet til bruk av meningokokk B vaksinen**
  - 5.1. **Avtale med Chiron Vaccines**
  - 5.2. **Salg av meningokokk B vaksine til New Zealand**
  - 5.3. **Salg av meningokokk B vaksine til Frankrike**
6. **Avslutning**

## **1. Vaksineproduksjon ved Folkehelseinstituttet.**

Produksjon av vaksiner og sera var en viktig del av begrunnelsen for å opprette Statens institutt for folkehelse i 1929. Produksjon av koppevaksine hadde til da foregått på Det veterinære vaksineinstitutt, men ble straks flyttet til det nye instituttet. Det ble også straks startet produksjon av serum mot difteri og stivkrampe, livreddende og den gang eneste behandling.

Vaksiner var da og i de påfølgende årene i meget liten grad kommersielt tilgjengelige. Landene måtte produsere sine vaksiner selv. Det skjedde for de fleste lands vedkommende i nasjonale "vaksinelaboratorier", som hos oss. Produksjon av difterivaksine ble startet på slutten av 1930-tallet, og brukt i store mengder for å stoppe difteriepidemiene under annen verdenskrig. Kombinasjonsvaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste (DTP-vaksine) ble produsert fra slutten av 1940-tallet og definert som en del av vårt barnevaksinasjonsprogram (sammen med koppevaksine fra Folkehelseinstituttet og BCG-vaksine produsert i Bergen) fra 1952. Instituttet produserte også i perioder vaksiner mot tyfoidfeber og paratyfoidfeber, mot kolera, influensavaksine og forskjellige antikatarr-vaksiner.

Utover på 1970-tallet ble det klart at instituttets produksjonslokaler ikke holdt den ønskelige standard. Helsedirektoratet var på inspeksjon flere ganger og skrev skarpe inspeksjonsrapporter der flere mangler ble påpekt. Dels fra foreliggende dokumenter, dels fra muntlige overleveringer på 1990-tallet, vet vi at inspeksjonsrapportene ble fulgt opp med en løpende dialog mellom instituttet og kontrollmyndighetene om hvordan situasjonen best skulle håndteres. Det var enighet om at forholdene ikke var tilfredsstillende, men samtidig var både behovet for å sikre landet vaksiner og beredskapsaspektet ved å ha vaksineproduksjon i landet ansett som meget viktige. Det ble gjort flere mindre ombygninger og rutineendringer, som bedret forholdene noe. På dette grunnlag ble det gitt tillatelse til videre produksjon, tross manglene.

Ved årsskiftet 1983/84 besluttet Folkehelseinstituttet i samråd med Sosialdepartementet å legge ned produksjonen av vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet. (På dette tidspunktet var det også mye enklere å kjøpe vaksine på det internasjonale markedet). De mest kritiske merknadene i tilsynsrapportene knyttet til produksjonslokalene gjaldt manglende mulighet for å atskille produksjon og laboratorieaktiviteter knyttet til vaksinekontrollen, samt behovet for at alle materialer og utstyr måtte fraktes gjennom områder der det foregikk andre aktiviteter. Det ble utarbeidet en handlingsplan, som beskrev hvordan vaksinefeltet heretter skulle håndteres, både når det gjaldt innkjøp av nødvendige vaksiner og planer for etablering av nye og tilfredsstillende produksjonslokaler.

Noe vaksineproduksjon ble likevel opprettholdt etter avtale mellom Folkehelseinstituttet og kontrollerende myndigheter: ferdigformulering av tetanusvaksine på bakgrunn av tidligere produsert vaksine (toksoid), årlig produksjon av influensavaksine og produksjon av immunglobulin mot vannkopper. Utvikling og produksjon av vaksine mot meningokokksykdom gruppe B ble foretatt i nyinnredede produksjonslokaler. Det siste muliggjorde utvikling av vaksine tilpasset den epidemien som herjet i Norge og gjennomføring av de store kliniske utprøvingene i løpet av 1980-tallet. Inspeksjoner i denne perioden hadde mindre merknader og aksepterte at den begrensede produksjonen ble opprettholdt i påvente av beslutninger om nye lokaler.

Kravene til vaksineproduksjon etter Good Manufacturing Practice (GMP) økte i de følgende årene. Høsten 1989 ba Folkehelseinstituttet et engelsk konsulentfirma om råd angående hvorvidt noe kunne gjøres for å ruste opp de eksisterende lokalene til akseptabel standard. Konklusjonen ble at dette ville være for kostnadskrevenende, og aldri bli helt tilfredsstillende. All produksjon ble derfor nedlagt vinteren 1989/90 og lokalene ble tatt i bruk til andre aktiviteter. Da det i 1991 skulle produseres meningokokk B vaksine til de forsøksdeltakerne fra ungdomsskoleforsøket som tidligere hadde fått placebo, (i henhold til forsøksprotokollen: de skulle tilbys ekte vaksine hvis vaksinen hadde effekt), fikk instituttet låne produksjonslokaler hos vårt søsterinstitutt i Nederland RIVM.

Sommeren 1990 vedtok Stortinget at det skulle bygges nye lokaler til vaksineproduksjon. Planen var å gjenoppta produksjon av DTP-vaksine etter samme metode som tidligere, og kjøpe de andre vaksinene til barnevaksinasjonsprogrammet i bulk fra produsentene, for å ferdigstille dem selv. Dette var ventet å gi betydelige innsparinger i forhold til å kjøpe vaksinene ferdig. I løpet av planleggings- og byggefasen forandret imidlertid vaksinefeltet seg dramatisk: Nye vaksiner kom inn, kikhostevaksinen ble erstattet av en mer moderne vaksine og kombinasjonsvaksiner der flere komponenter ble blandet var nær forestående. De nye prosessene var patentbelagt. De som skulle produsere programvaksiner måtte således ha rettigheter til de nye prosessene og mulighet til å kunne produsere samtlige vaksiner for de aktuelle kombinasjonene. Dessuten økte kravene til dokumentasjon og kontroll, slik at produksjon av små volumer ble uforholdsmessig dyrt. Fra begynnelsen av 1990-tallet til nå har denne utviklingen ført til at de fleste land har måttet legge ned sine offentlig eide fabrikker for nasjonal produksjon (f. eks. Sverige, Finland), mens enkelte andre er blitt kjøpt opp og inngår nå i store legemiddelfirmaer (Belgia, Italia). Noen ganske få har klart å ta opp kommersiell aktivitet og fortsett produksjonen, som Nederland og Danmark, men også disse landene produserer bare enkelte av vaksinene i landenes vaksinasjonsprogram.

Folkehelseinstituttets nye lokaler sto klare til innflytting i 1995. Det var politisk enighet om at produksjonslokalene skulle tas i bruk. Planen var å produsere meningokokk B vaksine, som ikke kunne skaffes noe annet sted, influensavaksine og immunglobulin mot vannkopper. Det tok tid å få produksjonslokalene til å fungere tilfredsstillende og gjennomføre de nødvendige valideringer. Forholdene ble inspisert av Legemiddelverket, som ga tilvirkertillatelse, før produksjon av meningokokk B vaksine til kliniske utprøvinger ble startet opp igjen i 1998. Tanken var fortsatt at vaksinen skulle inn i vaksinasjonsprogrammet når det gjennom kliniske studier var vist at den var likeverdig med den som ble produsert på 1980-tallet. I løpet av de neste årene falt imidlertid antall tilfeller av meningokokk B sykdom så mye at dette behovet forsvant.

I 2002 var det en ny diskusjon om hvorvidt instituttets produksjon skulle opprettholdes. Det var imidlertid et politisk ønske at muligheten til å produsere vaksiner ble opprettholdt som et beredskapstiltak. Det ble tolket slik at vi måtte opprettholde tilfredsstillende lokaler og kompetanse i aseptisk produksjon. Instituttet har satset på å gjøre dette gjennom å påta seg oppdrag for bioteknologiske firmaer som har behov for produksjon av små mengder vaksiner eller andre biofarmasøytiske preparater til prekliniske og kliniske studier. For produkter til kliniske studier kreves tilvirkertillatelse fra Legemiddelverket, hvilket har foreligget i alle aktuelle situasjoner. Det har ikke vært planlagt produksjon av produkter for vanlig markedsføring (som krever markedsføringstillatelse).

### Oppsummering og vurdering:

- *Vaksineproduksjon var en viktig del av begrunnelsen da Statens institutt for folkehelse ble opprettet i 1929.*
- *Gjennom mange år var vaksiner i begrenset grad kommersielt tilgjengelige. Alle land hadde "laboratorier" som produserte sine egne vaksiner*
- *Mot slutten av 70-tallet ble det tydelig gjennom inspeksjonsrapporter og for Folkehelseinstituttet at produksjonsforholdene ikke holdt mål*
- *I samråd med tilsynsmyndighetene ble det gjort noen forbedringer og gitt tillatelse til å fortsette produksjonen*
- *I Dokument 2 programmet ble det påstått at Folkehelseinstituttet ikke har fulgt opp tilsynsrapportene fra Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Ut fra de skriftlige og muntlige kilder vi nå har kunnet konsultere, mener vi at tilsynsrapportene har vært fulgt opp, men at det i visse perioder ikke har vært mulig å rette opp alle feil fullt ut innenfor de bygningsmessige begrensninger som forelå. Dette var en av de viktigste grunnene til at Stortinget vedtok å bygge nye lokaler for vaksineproduksjonen.*
- *Folkehelseinstituttet har hele tiden vært i nær kontakt med tilsynsmyndighetene. Det er uomtvistelig at Folkehelseinstituttet aldri har drevet vaksineproduksjon uten tillatelse fra tilsynsmyndighetene*
- *Nedleggelse av produksjon av vaksine til barnevaksinasjonsprogrammet ble besluttet i 1983.*
- *Samtidig ble det laget plan for videre vaksinearbeid, inkludert bygging av nye lokaler*
- *Bygging av nye lokaler ble vedtatt av Stortinget i 1990.*
- *Planen var å gjenoppta produksjon til barnevaksinasjonsprogrammet når lokalene sto ferdige*
- *Endringer i vaksintyper og regulatoriske krav gjorde det umulig å følge opp disse planene*
- *I de nye lokalene er det produsert meningokokkvaksine samt mindre mengder av andre biofarmasøytiske produkter til kliniske utprøvinger. Det har til enhver tid foreligget tilvirkertillatelse for de aktuelle produktene.*
- *Samlet sett mener vi at det har vært visse mangler ved produksjonen av vaksiner ved Folkehelseinstituttet opp igjennom årene. Disse er godt dokumentert gjennom tilsynsrapporter fra Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. En viktig årsak til at disse avvikene har oppstått er at det er kommet stadig nye og strengere krav til legemiddelproduksjon.*
- *Det understrekes at produksjonen hele tiden har foregått i henhold til det som til en hver tid har vært gjeldende godkjenningsordninger.*

## 2. DTP-vaksine og hjerneskade

Vaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste (DTP-vaksine) ble tatt i bruk i vaksinasjonsprogram i Norge i 1952, og omtrent samtidig i mye av den vestlige verden. Diskusjonen om hvorvidt vaksinen kunne føre til hjerneskade startet i en rekke land ganske kort tid etter at vaksinen ble tatt i alminnelig bruk, på bakgrunn av enkeltrapporter i litteraturen om barn som fikk alvorlig sykdom / hjerneskade kort tid etter vaksiner. Kikhostekomponenten i vaksinen ble oppfattet som risikofaktoren.

Når en vaksine (eller et annet produkt) gis til store deler av befolkningen, er det uunngåelig at alvorlige sykdomshendelser tilfeldig opptrer kort tid etter vaksiner. DTP-vaksinen gis til spedbarn i en alder der flere alvorlige medfødte sykdommer gir de første symptomene. Noen av disse sykdommene gir

første gang symptomer i forbindelse med feber. Også feber utløst av vaksinen kan etterfølges av at de første symptomene på en alvorlig sykdom viser seg. Sammenfall i tid er derfor uunngåelig.

Etter hvert som man fikk mulighet til å diagnostisere flere medfødte sykdommer, ble det klart at en del av de hjerneskadene som var blitt tilskrevet DTP-vaksine, skyldtes at den medfødte sykdommen hadde debutert nær vaksinasjonstidspunktet. Dette kunne imidlertid ikke forklare alle tilfellene. Etter hvert som vaksinen gjorde kikhoste til en sjeldnere sykdom, kom spørsmålet opp igjen, i hele den delen av verden som vaksinerte mot kikhoste i vaksinasjonsprogram. Det var således ikke noe som knyttet spesielt til vaksine produsert i Norge. Fordi slike hendelser forekom sjelden, og det ikke forelå noe typisk bilde eller noen diagnostiske tester, benyttet man epidemiologiske undersøkelser for å få klarhet i om det var årsakssammenheng med DTP-vaksinen eller ikke.

Den første større epidemiologiske undersøkelsen kalles "National Childhood Encephalopathy Study" (NCES), og ble utført i Storbritannia på slutten av 1970-tallet. (Ref.: Whooping Cough. Report from the Committee on Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Department of Health and Social Security, Her Majesty's Stationery Office, London 1981). Undersøkelsen konkluderte med at varig hjerneskade etter DTP-vaksine kunne forekomme hos en av 300 000 vaksinerte. Nærmere gjennomgang av de kriteriene som var lagt til grunn i denne studien, tydet på at dette var et maksimumstall. I løpet av 1980-tallet ble det gjort flere store undersøkelser, først og fremst i USA. De fleste taler mot at det er en årsakssammenheng mellom DTP-vaksine og hjerneskade, samtidig som det må understrekes at dette i praksis er umulig å utelukke i forbindelse med et enkelt tilfelle.

Det foreligger en omfattende gjennomgang av den samlede litteraturen på dette området fra de rettsoppnevnte sakkyndige i den såkalte Bernersaken, da den var oppe i Tingretten. De rettsoppnevnte sakkyndige for Lagmannsrett-saken valgte i større grad å konsentrere seg om konklusjonene i NCES. Det kan imidlertid nevnes at blant dem som kom med uttalelser som sakkyndig vitne knyttet til Lagmannsrettssaken, var professor Euan Ross fra Storbritannia. Professor Ross var en av forskerne bak NCES og senere oppfølgingsundersøkelser. Han understreker i sin uttalelse den store usikkerheten i NCES (vide konfidensintervaller) og at senere undersøkelser taler mot årsakssammenheng mellom DTP-vaksine og hjerneskade (Euan M. Ross: Court expert Paediatric Report, 17. March 2006).

De fleste undersøkelser knyttet til DTP-vaksine og hjerneskade er utført på 1980- og begynnelsen av 1990-tallet (for eksempel. Barlow WE et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656-61). En kasus-kontroll studie fra USA, med utgangspunkt i vel 2 millioner barn, ble imidlertid publisert i september i år (ref. Ray P et al. Encephalopathy after Whole-Cell Pertussis or Measles Vaccination. *PIDJ* Sept 2006). I denne undersøkelsen fant man ikke holdepunkter for at årsakssammenheng mellom DTP-vaksine (eller meslinge-vaksine) og hjerneskade.

Omkring 1980 ble det også diskutert om DTP-vaksine kunne være årsak til krybbedød. En rekke store undersøkelser fra flere forskjellige land viste imidlertid at krybbedød ikke forekom hyppigere hos vaksinerte enn hos uvaksinerte, heller ikke hyppigere i tilknytning til vaksinasjon enn på andre tidspunkter. Siden krybbedød på det tidspunkt dessverre forekom relativt hyppig, var det lettere å få

tilstrekkelig tallgrunnlag for sikre konklusjoner her enn når det gjaldt hjernesker, som er mye sjeldnere. (Etter at man oppdaget sammenhengen med barnets sovestilling, mage eller rygg, er også krybbedød blitt en sjelden hendelse).

I Dokument 2 programmet hevdet et av intervjuobjektene (professor John Menkes) at DTP vaksinen kan ha forårsaket 20-30 dødsfall eller alvorlige nevrologiske skader. Det er en påstand som det er vanskelig å kommentere. Så vidt vi kjenner til, vil man ut fra hovedtyngden av forskningen på dette området ikke finne støtte for en slik påstand. Men det finnes forskere og forskningsrapporter som gir støtte til en slik påstand. Derfor vil det være galt å si at man kan utelukke helt at det har vært flere tilfeller av slike hendelser enn vi har kunnet registrere. Det er imidlertid viktig å understreke at den vaksinen som det her er snakk om, ikke lenger er i bruk i Norge.

Vi har forstått at Sten Eilert Skatvedt Berners far har levert en omfattende dokumentasjon til Helse- og omsorgsdepartementet. Vi vil om ønskelig bistå med å gå gjennom denne dokumentasjonen og om eventuelt vurdere et møte for videre oppklaring.

*Oppsummering og vurderinger:*

- *Muligheten for at DTP-vaksine (kikhostekomponenten) kunne forårsake hjernesker ble diskutert i en rekke land (Europa, USA m.fl.) på 1970- og 80-tallet.*
- *Siden hjernesker hos spedbarn er meget sjelden, ble det gjort epidemiologiske undersøkelser for å klarlegge sannsynligheten for årsakssammenheng.*
- *Den første større undersøkelsen, NCES fra Storbritannia, konkluderte med at det kunne være sammenheng, men meget sjelden (ett av 300 000 barn).*
- *Ytterligere oppfølging av NCES, og en rekke andre studier, taler mot årsakssammenheng.*
- *I det enkelte tilfellet er det umulig å fastslå eller utelukke at vaksinen er årsaken, siden det ikke finnes noe typisk bilde eller noen diagnostiske undersøkelser.*
- *Konklusjonene vil derfor være avhengig av hvilken del av den rikholdige litteraturen man legger mest vekt på. Hovedvekten av forskningen taler i mot at DTP-vaksinen har medført økt risiko for alvorlig nevrologisk skade.*
- *Store undersøkelser taler entydig mot at DTP-vaksine skulle kunne forårsake krybbedød.*

### **3. Meldinger om vaksinerreaksjoner**

#### **3.1. Håndtering av meldinger om vaksinerreaksjoner på 1970- til 1990-tallet.**

Melding av bivirkninger og komplikasjoner til vaksiner var regulert i "Forskrift om melding av infeksjonssykdommer av 12. des 1974 nr. 4" for perioden 1975-1994 og i "Forskrift om leger og annet helsepersonells melding og varsling av smittsomme sykdommer" fra 1995 til 2003 (MSIS-forskriften). Fra 2003 er meldingene flyttet fra MSIS-systemet til System for vaksinasjonsovervåking (SYSVAK), og regulert i SYSVAK-forskriften. Vi kjenner ikke til reguleringen av melding om vaksinerreaksjoner før 1975.

I følge MSIS-forskriften hadde leger plikt til å sende meldinger om vaksinerreaksjoner til MSIS. Annet helsepersonell hadde ikke meldingsplikt, men helsesøstre ble oppfordret til frivillig å sende meldinger

om komplikasjoner. Hovedtyngden av meldinger til MSIS kom imidlertid fra de mikrobiologiske laboratoriene. Oppmerksomheten rundt meldingsplikten har hele tiden vært mindre hos andre leger. Vi vet at det dessverre foreligger en betydelig undermelding av sykdommer som ikke diagnostiseres gjennom mikrobiologiske undersøkelser, og må regne med at den samme undermeldingen rammer vaksinekomplikasjoner.

Alle meldinger om reaksjoner etter vaksiner ble vurdert av overlege ved Avdeling for forebyggende infeksjonsmedisin. De ble kategorisert i bivirkninger (lette reaksjoner) og komplikasjoner (mer alvorlige reaksjoner), samt i reaksjoner med og uten sannsynlig sammenheng med vaksinen. Innkomne meldinger ble rapportert fra instituttet gjennom MSIS-rapport, ukentlig, kvartalsvis og årlig, på kommunenivå, fylkesnivå og landsnivå. Helsedirektoratet og fylkeslegene, som tilsynsmyndigheter, hadde derfor til en hver tid tilgang til informasjon om antall meldte komplikasjoner med sannsynlig sammenheng med vaksine i en gitt del av landet. Disse opplysningene bygger dels på dokumenter knyttet til MSIS-systemet, dels på muntlig informasjon i løpet av 1980-tallet.

Før 1989 var det ikke krav om at vaksiner som ble produsert ved eller importert gjennom Statens institutt for folkehelse skulle registreres som andre legemidler. Statens legemiddelkontroll (SLK) var ikke involvert i godkjenning av produktene. Ved instituttet ble dette forholdet, sammen med MSIS-forskriften om meldingsplikt, tolket slik at Statens institutt for folkehelse hadde det fulle ansvar for vurdering og behandling av meldinger om vaksinerreaksjoner. Det er mulig at dette var en misforståelse, og at komplikasjoner skulle ha vært meldt videre til SLK. Dette ble endret da vaksinenes registreringsmessige status ble endret i 1989. Etter det har meldinger om komplikasjoner blitt oversendt SLK (se nedenfor)

I Dokument 2 programmet ble det hevdet at Folkehelseinstituttet har nektet å registrere meldte hendelser som bivirkninger. Ut fra de undersøkelser vi har gjort, synes det på det rene at det har vært tilfeller der det har vært uenighet mellom legen som vurderte bivirkningsmeldingene og de som har rapportert hendelsene, de skadelidte eller deres pårørende. Det er vanskelig i ettertid å ta stilling til om det var den ene eller den andre part som hadde rett. Slike avgjørelser skulle og måtte bygge på medisinsk faglig skjønn. Legen måtte prøve å ta stilling til om det var sannsynlig at et sammenfall i tid mellom vaksiner og en uønsket hendelse skyldtes et tilfeldig sammenfall eller at vaksinen hadde forårsaket hendelsen. Det er en vanskelig vurdering, og i det enkelte tilfelle finnes det svært sjelden en fasit. Det ligger derfor i sakens natur at det kan oppstå feil når det utøves denne typen skjønn. Vi kan derfor ikke utelukke at det kan ha skjedd feil, og at instituttet har feilkategorisert enkelte av meldingene.

Ut fra det vi har av informasjon i saken nå, finner vi imidlertid ikke grunnlag for å hevde at det har foreligget en fortielseskultur som innebar at meldinger om bivirkninger ble systematisk forsøkt holdt tilbake eller skjult. De rettssakene som har vært ført, har da også blant annet gjennom sine svært langvarige forløp vist hvor vanskelige disse vurderingene er. Vi er imidlertid enig i at det systemet som gjaldt på den tiden der bare de alvorlige bivirkningene ble rapportert, ikke var tilfredsstillende. Det er også grunnen til at systemet er helt annerledes i dag.

I tillegg til meldingene om vaksinekomplikasjoner kom det også noen brev om reaksjoner etter vaksiner til andre deler av instituttet (for eksempel avdelingene som produserte vaksiner). Brevene

ble oppfattet som faglige spørsmål og besvart etter beste skjønn, men etter det vi har forstått ikke automatisk oversendt MSIS-systemet som meldinger. Dette var en svakhet i systemet. Dessverre er instituttet arkivsystem fra denne perioden ikke tilfredsstillende. Vi har derfor ikke oversikt over hvor mange brev som kan ha blitt behandlet på denne måten.

Omkring 1989/90 ble håndteringen av meldinger om vaksinereaksjoner overført fra Avdeling (Seksjon) for forebyggende infeksjonsmedisin til Avdeling for vaksine. Her fikk håndteringen av meldinger gradvis større plass: Meldinger fra helsesøstre ble vurdert på lik linje med meldinger fra leger, og alle meldere fikk skriftlig svar på sine meldinger, med vurdering av alvorlighet, sannsynlighet for årsakssammenheng og eventuelle konsekvenser for videre vaksinerings. Hvis pasienten var undersøkt av lege eller innlagt på sykehus som en følge av reaksjonen, ble tilleggsopplysninger innhentet. Det ble innledet et samarbeid med SLK, slik at kopi av alle meldinger om vaksinereaksjoner som ble meldt til dem, ble oversendt til Statens institutt for folkehelse, mens kopi av alle alvorlige eller overraskende / uventede meldinger som ble sendt til Statens institutt for folkehelse, ble oversendt SLK sammen med kopi av vårt svar til melder. Dette samarbeidet fungerer fremdeles og skal sikre fullstendig melding innenfor gjeldende retningslinjer til begge institusjoner, uten at melder trenger å forholde seg til to meldingsadresser.

Ytterligere to viktige endringer har kommet til i løpet av 1990-tallet. Det ene er melding av "hendelser". I det ligger det at alle hendelser etter vaksinerings (eller bruk av et annet legemiddel) skal meldes, uavhengig av om man mener det foreligger en årsakssammenheng. Eventuell årsakssammenheng skal kommenteres, men alle meldinger inngår i rapportene. Den andre viktige endringen er at man for vaksiner følger den generelle definisjonen av "alvorlig uønsket hendelse", som gjelder alle legemidler. Alvorlige, uønskede hendelser er hendelser som fører til dødsfall, sykehusinnleggelse, forlengelse av sykehusopphold, fosterskade eller som legen av andre grunner mener er spesielt alvorlig. De fleste hendelser som i dag klassifiseres som alvorlige, kommer i denne kategorien fordi pasienten har blitt innlagt på sykehus. Da er hendelsen per definisjon alvorlig, selv om det ofte viser seg at sykdommen er bagatellmessig og pasienten skrives ut etter en dag eller to. Det kan for øvrig nevnes at samme kategorisering av "alvorlig" er benyttet på de hendelser som ble rapportert i forbindelse med beskyttelsesforsøket med meningokokkvaksine.

Fra 2003 meldes hendelser etter vaksinasjon i henhold til SYSVAK-forskriften. Overvåkingen er styrket ved en understreking av at også mistanke om hendelse skal meldes. I tillegg til håndteringen beskrevet ovenfor, blir meldingene kategorisert etter standard diagnoser og registrert i aidentifisert form i en excel-database. Dette gjør det enklere å hente ut data om uønskede hendelser og sammenligne rapportene fra år til år.

Folkehelseinstituttet har nylig hatt møte med Statens legemiddelkontroll om håndtering av meldinger om hendelser etter vaksinasjon. Legemiddelverket har i brev til Helse- og omsorgsdepartementet foreslått at Folkehelseinstituttet kan fungere som et "RELIS" på vaksinefeltet. I så fall vil meldingene i hovedsak bli håndtert som nå, men de vil bli registrert i den internasjonale databasen for uønskede hendelser etter legemidler. Det vil gi bedre oversikt, større muligheter til uthenting av rapporter og ikke minst mulighet til sammenligning med andre land. Dette arbeides det nå videre med.



Folkehelseinstituttet deltar to EU-prosjekt om vaksiner, der sikkerhet av vaksiner og bedre informasjon om dette er i fokus (VACSATC: Vaccine safety – attitudes, training and communitisation og VENICE – Vaccine – European New Integrated Collaboration Effort). Det er ventet at prosjektene vil gi nyttig kunnskap om hvordan informasjonsarbeidet om vaksiner og sikkerhet kan gjøres bedre.

*Oppsummering av vurderinger og tiltak:*

*Meldingssystemet for infeksjonssykdommer (MSIS), som også omfattet utilsiktede vaksinereaksjoner, hadde flere svakheter i forhold til disse meldingene i perioden 1975 - 1989:*

- *Bare leger hadde meldingsplikt*
- *Bare meldinger om hendelser som vurderende leger ved Statens institutt for folkehelse mente hadde sammenheng med vaksinen, ble tatt med i registeret*
- *Sykdommer som ikke ble diagnostisert på mikrobiologiske laboratorier, ble ikke meldt så fullstendig som ønskelig. Det rammet også vaksinereaksjoner*
- *Meldingene ble rapportert gjennom MSIS-rappor (ukentlig, kvartalsvis og årlig, på kommune- fylke- og landsnivå). Det forelå ikke noe annet rapporteringssystem*

*Fra 1989/90 til 2006 er det gjort følgende viktige endringer:*

- *Meldinger fra leger og helsesøster registreres*
- *Også mistanke skal meldes, ikke bare sikre tilfeller (SYSVAK-forskriften 2003)*
- *Alle "hendelser" blir registrert, uavhengig av eventuell årsakssammenheng*
- *Foreldre som henvender seg hit om vaksineassosierte hendelser, oppfordres til å kontakte helsestasjonen og be om at hendelsen blir meldt*
- *Alle meldinger blir besvart med brev*
- *Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket har system for utveksling av meldinger, slik at begge institusjoner får tilgang til alle meldinger innfor gjeldende retningslinjer, uten at melderer trenger å sende til flere steder.*

*Planlagte tiltak:*

- *Folkehelseinstituttet vil styrke samarbeidet med Legemiddelverket. Ved at Folkehelseinstituttet fungerer som "RELIS" på vaksinefeltet", kan det sikres at alle meldinger kommer inn i den europeiske bivirkningsdatatbasen. Det vil gi bedre oversikt, større mulighet for å hente ut rapporter og mulighet for sammenligninger med andre land.*
- *Folkehelseinstituttet deltar i EU-prosjektene VACSATC: Vaccine safety – attitudes, training and communitisation og VENICE: Vaccine – European New Integrated Collaboration Effort*
- *Instituttet vil vurdere å sette ned et nasjonalt utvalg som kan se på rutinene for håndtering av meldinger og komme med forslag til forbedringer*

### **3.2. Meldinger til MSIS om alvorlige bivirkninger og komplikasjoner på DTP-vaksinen Folkehelseinstituttet produserte.**

I den aktuelle perioden (1977-83) var datateknologien lite utviklet, slik at databasen for MSIS inneholder sparsom informasjon om hver enkelt melding om hendeler etter DTP-vaksinering. Vi har derfor manuelt gått gjennom de aktuelle papirmeldingene.

Det var i alt 213 meldinger i disse sju årene, hvorav 100 fra 1977. Vi antar at det skyldes at systemet var nytt da, og at man derfor la inn i systemet flere meldinger om lite alvorlige hendelser som opplagt ikke kunne klassifiseres som komplikasjoner, i hovedsak lokalreaksjoner. Blant de 213 meldingene kunne vi gjenfinne papirmeldingene for 161. Av disse var det 33 som vi med dagens klassifisering og med de opplysningene som foreligger, ville ha klassifisert som "alvorlige, uønskede hendelser", dvs. hendelser som fører til dødsfall, sykehusinnleggelse, forlengelse av sykehusopphold, fosterskade eller som legen av andre grunner mener er spesielt alvorlig. Disse 33 er omtalt nedenfor:

År	Alle meldinger	Dødsfall	Varig skade	Henvist sykehus	Oppfattet alvorlig	Samlet "alvorlig, uønsket hendelse"
1977	100			1	2	3
1978	31			3	1	3
1979	7			3	2	5
1980	11			2	3	4
1981	13			3	3	5
1982	20	1	1	9	5	13
1983	31					0
Alle	213	1	1	21	16	33

Det var en melding om dødsfall i 1982 hos et fire måneder gammel barn som døde av krybbedød. Barnet hadde fått andre dose DTP-vaksine 12 dager tidligere. Dette betrakter vi som ikke forårsaket av vaksinen og viser til de utredninger som ble gjort av påstander om sammenheng mellom DTP-vaksine og krybbedød. Konklusjonene der er at sammenfallet av krybbedød og DTP-vaksinering ikke var høyere enn man kunne forvente ut fra ren tilfeldighet.

Det var to meldinger om nevrologiske hendelser:

- Et tre måneder gammelt barn fikk i 1981 påvist lammelse av to hjernenerver (*n. facialis* og *n. sternocleidomastoideus*) sju dager etter første DTP-vaksine. Barnet flyttet så med foreldrene hjem til Finland og ble ikke fulgt opp nærmere i Norge. Etter vår vurdering er hendelsen mest sannsynlig et sammenfall i tid.
- Et halvannet år gammelt barn hadde i 1982 en forbigående halvsidig lammelse (hemiparese) etter kramper som kan ha blitt utløst av DTP-vaksinen.

Atten barn hadde en mistenkt anafylaktisk eller allergisk reaksjon på vaksinen, og i de fleste tilfellene hadde det blitt gitt adrenalin ved helsestasjonen. Ti av disse barna ble innlagt. Seks barn hadde feber med eller uten feberkramper i de nærmeste dagene etter vaksinering; alle ble henvist sykehus. To barn var meldt med en såkalt hypoton-hyporesponsiv episode (forbigående slapphet og fjernhet). Tre ble henvist etter at de noen timer etter vaksineringen fikk rask pust eller skrikeanfoll og foreldrene ble engstelige. Ett barn hadde en stor hevelse i armen ved innstikkstedet. Ingen av disse fikk, så langt vi kan se fra meldingene, varige skader.

Samlet sett ser det ikke ut til at antallet eller typene av meldinger om hendelser etter DTP-vaksinering i årene 1977-83 skilte seg ut fra det vi så senere år.

#### *Oppsummering:*

- *Det foreligger totalt 213 meldinger om vaksinerreaksjoner fra perioden 1977 til 1983, nesten halvparten fra det første året*
- *Fra den informasjonen vi har om tilfellene, ville 33 av hendelsene i dag blitt karakterisert som alvorlige (se beskrivelse ovenfor)*
- *Samlet sett synes ikke antall eller typer av hendelser skille seg ut fra det som ble meldt i de påfølgende årene*

#### **4. Kliniske utprøvinger av vaksiner mot meningokokk gruppe B sykdom, med spesiell vekt på beskyttelsesforsøket i ungdomsskolen.**

##### **4.1. Beskrivelse av forsøket og forsøkets organisering.**

Fra 1974 og utover opplevde Norge en epidemi forårsaket av meningokokker gruppe B. Årlig ble det registrert mellom 250 og 350 tilfeller. Dødeligheten var høy, omkring 10 %. I tillegg fikk mange av pasientene varige skader. Sykdommen rammet særlig småbarn under fem år og tenåringer.

Det fantes den gang ikke, og finnes fortsatt ikke noen kommersielt tilgjengelig vaksine mot meningokokk gruppe B sykdom. Statens institutt for folkehelse la store krefter i arbeidet med å forsøke å få tak i en egnet vaksine, bl.a. ved å gjennomføre mindre kliniske utprøvinger med amerikanske forsøksvaksiner her i landet og ved å la en av instituttets forskere reise til USA for å lære produksjonsmetoden for en vaksine som hadde vært i kliniske utprøvinger der. I 1985 ble det tatt beslutning om at instituttet skulle utvikle og produsere en vaksine tilpasset den norske epidemien, da det ikke så ut til å bli mulig å få tak i vaksine fra noe annet sted. De neste årene ble brukt til å tilpasse produksjonsmetoden til en bakteriestamme fra den norske epidemien og oppskalere produksjonen. Sommeren 1987 var vaksinen klar for kliniske utprøvinger.

Planen for kliniske utprøvinger ble bygget opp på tradisjonell måte i tre faser. Fase I består av en liten utprøving (10 – 50 personer) for å vurdere preparatets sikkerhet før man går videre til bruk i større grupper. I en slik studie vil man få avdekket om vaksinen har åpenbare skadelige virkninger, men man vil ikke oppdage sjeldnere bivirkninger. Deretter gjøres flere fase II-utprøvinger. De gjøres for å fastslå dose, se på immunrespons og få mer informasjon om sikkerhet / bivirkninger. Fase III-utprøvinger på vaksinefeltet er beskyttelsesstudier. Det er studier som har til oppgave å vise om vaksinen virkelig har effekt i praksis. De vil også bidra til å belyse forekomsten av forholdsvis hyppig forekommende bivirkninger.

I Dokument 2 programmet hevdes det at det er i fase III studiene man oppdager bivirkningene. Det er delvis riktig, men i de fleste tilfeller vil de sjeldne bivirkningene først kunne oppdages når legemiddelet har vært i ordinær bruk i en viss tid slik at et virkelig stort antall personer har brukt det.

I Folkehelseinstituttets vaksineforsøk ble protokoll for alle kliniske utprøvinger forelagt SLK og godkjent av Regional etisk komité etter vanlige retningslinjer.

Atten personer ble inkludert i fase I-utprøvingen. De ble fulgt med EKG og blodprøver gjennom de første dagene, og fylte ut skjema over lokale og generelle bivirkninger i to døgn. Allerede denne lille studien viste at de fleste fikk smerter på injeksjonsstedet. Noen opplevde uvelfølelse, oftest beskjeden, men ingen fikk feber eller mer alvorlige reaksjoner.

I løpet av vinteren 1987/88 fikk 385 personer meningokokk B vaksine i forskjellige doser og formuleringer. Sommeren 1988 ble vaksinen gitt til ytterligere 238 personer (militære rekrutter) for å skaffe mer data om sikkerhet. Gjennom disse studiene fikk vi bekreftet at vaksinen ga smerter på injeksjonsstedet hos de fleste, at noen opplevde generell uvelfølelse (hodepine, kvalme, uspesifikke symptomer) og at feber forekom, men var sjelden. Det ble ikke rapportert noen mer alvorlige hendelser etter vaksineringsen.

Det var enighet hos helsemyndighetene om at det var viktig å komme fort i gang med et stort beskyttelsesforsøk – en fase III studie – som kunne gi det endelige svaret på om vaksinen var effektiv. Meningokokkepidemien var ennå ikke på retur, og ønsket om å kunne bekjempe den med vaksine var stort. Bevilgning til forsøket (7,5 mill. kroner) ble gitt gjennom St.prp 98, 1987-88. Der ble det også gitt en utførlig beskrivelse av risikoberegninger, juridiske forhold knyttet til forsøk på ikke-myndige personer, juridiske forhold knyttet til registrering av forsøkspersonene og erstatningsmessige forhold.

Forsøket ble organisert som et prosjekt med prosjektledelsen plassert på Folkehelseinstituttet. Selve prosjektledelsen besto av kun to personer. Utover det benyttet man seg av ansatte på instituttet å utføre oppgaver som måtte gjøres sentralt (for eksempel utarbeidelse av informasjonsmaterieell, analyse av data, fremstilling av testvaksiner osv), og det vanlige helsevesenet (først og fremst skole- og kommunehelsetjenesten) ble brukt til alle oppgavene rundt i landet, for eksempel vaksinerings av de som deltok i forsøket og registrering av bivirkninger.

Denne måten å organisere prosjektet på, som nærmest må anses for å være en slags ”nasjonal dugnad”, viser at man på sentralt hold så et meget sterkt behov for å få ferdigstilt en vaksine raskt. Organisasjonsformens styrke lå i at de direkte kostnadene – de som måtte bevilges særskilt av Stortinget – ble lave. Det gjorde det lettere å få gjennomført prosjektet raskt. Det bidro nok også til god rekruttering av deltakere at det hele gikk gjennom det vanlige skolehelsesystemet.

Svakheten var at en viktig del av gjennomføringen av prosjektet, dvs. å informere deltakerne, gjennomføre vaksinasjonen og registrere bivirkninger, ble spredt på svært mange personer. Når man involverer så mange personer, blir informasjonsoppgaven ekstra vanskelig, og det er neppe til å komme fra at det er større sjanse for at det oppstår lokale forskjeller i gjennomføringen av prosjektet. Det er derfor holdepunkter for at helsepersonell tross tilsendt informasjon (se nedenfor) neppe var helt klar over forskjellene på dette forsøket og vanlig bruk av vaksiner.

I et mer ordinært forsøksoppsett ville man ha inngått avtale med et begrenset antall leger og man kunne lettere forsikre seg om at alle var fullt ut klar over de forpliktelser det innebærer å gjennomføre en klinisk utprøving. Man ville også hatt en langt større sentral prosjektledelse som kunne overvåke alt som ble gjort. Til sammen ville nok dette ført til at oppfølgingen av forsøkspersonene og ikke minst oppfølgingen av uønskede hendelser sannsynligvis ville ha blitt bedre. Ut fra kunnskap om hva kliniske

utprøvinger av vaksiner koster per inkludert forsøksperson, må man regne med at ekstrakostnadene ved en slik organisering den gang ville ha ligget i størrelsesorden 50 millioner kroner eller høyere. Like viktig var kanskje at tiden det ville tatt å få en slik organisasjonen på beina ville forsinket utprøvingen med minst et års tid. Ut fra det vi nå har kunnet bringe på det rene, vurderte både Folkehelse og departementet det slik at fordelene ved å få gjennomført prosjektet raskt var større enn ulempene.

Vaksinasjonene ble registrert gjennom SYSBARN-systemet. Dette var et datasystem opprettet for registrering av vaksinasjoner og helsestasjonskontroller, og var på den tid i bruk i fem fylker for rutinevaksinasjon (de øvrige fylkene brukte manuelle registreringssystemer), men ble altså benyttet i hele landet til beskyttelsesforsøket. Over halvparten av de midlene som ble bevilget til forsøket, gikk til utbygging av dette systemet og registrering i databasen.

Parallelt med ungdomsskoleforsøket ble det satt i gang en fase III utprøving av vaksinen blant militære rekrutter. Blant militære rekrutter var det også høy forekomst av meningokokksykdom, særlig de første 10 ukene etter innrykk. Hensikten var derfor spesielt å se om vaksine til denne gruppen kunne gi beskyttelse allerede etter en dose. De første rekruttene ble inkludert i forbindelse med juli-innrykket i 1988. Det ble ikke registrert noen alvorlige hendelser i denne første gruppen, og de utgjorde en del av grunnlaget for å angi risikoen for alvorlige reaksjoner i ungdomsskoleforsøket. Fra juli 1988 til juli 1991 ble 54 625 rekrutter inkludert. 27 408 fikk vaksine, 27 207 fikk placebo.

Som noe av forarbeidet for beskyttelsesforsøkene ble det ved hjelp av statistikere ved Statens institutt for folkehelse laget en modell for beregning av hvor hyppig alvorlige reaksjoner kunne forekomme, når et gitt antall personer hadde fått vaksine uten at noen alvorlig reaksjon var observert. Modellen viste at etter som man fikk flere observasjoner (flere personer ble vaksinert uten at alvorlige reaksjoner ble registrert) falt risikoen for at det skulle opptre uventede alvorlige hendelser raskt. På denne bakgrunnen ble det bestemt å starte ungdomsskoleforsøket med en pilotgruppe, før alle ungdomsskoleelever ble spurt om de ville være med i forsøket. I ett fylke (Nord-Trøndelag) startet derfor vaksineringen en måned tidligere enn i resten av landet. 6000 elever ble vaksinert i Nord-Trøndelag. Det ble ikke registrert noen alvorlige reaksjoner knyttet til denne vaksineringen.

Hovedforsøket startet på senhøsten 1988. Invitasjon til å delta i forsøket gikk ut til alle som gikk i ungdomsskolen. Da det frem mot sommeren 1989 ble klart at antall tilfeller med meningokokksykdom var noe lavere enn forventet, ble det besluttet å inkludere ytterligere en årgang. Forsøksgruppen omfatter således i hovedsak personer født i årene 1973 – 1976. Forsøket var blindet, placebokontrollert og randomisert på skolenivå. Det siste innebar at alle på en skole fikk samme preparat (enten aktiv vaksine eller placebo). Dette ble gjort dels av logistiske grunner, for å redusere risikoen for feil, men også for å eliminere flokkimmunitet som feilkilde. Det var lett å tenke seg at hvis halvpartene av elevene på en skole var immune, ville smitterisikoen bli redusert for samtlige.

I alt ble 179 657 personer fra 1335 skoler inkludert i forsøket. 95 982 personer fikk minst en dose vaksine. 83 675 fikk placebo. Kodene ble brutt og resultatene gjort opp i juni 1991. Det var vel dobbelt så mange tilfeller av meningokokk gruppe B sykdom på placeboskoler som på vaksineskoler (24 mot 11). Vaksinens beskyttelsesgrad ble beregnet til 57,2 % (nedre konfidensintervall 28 %).

I forsøksprotokollen inngikk det at hvis vaksinen ga beskyttelse, skulle placebokandidatene få tilbud om aktiv vaksine etter at koden var brutt. Tilbud om dette gikk ut høsten 1991. 53 037 av dem tok imot tilbudet om aktiv vaksine. En oppfølging frem til 1994 viste en tendens til lavere forekomst av meningokokksykdom hos disse enn hos dem som ikke hadde tatt imot tilbudet om vaksine eller deltatt i forsøket i det hele tatt. På dette tidspunkt var imidlertid epidemien heldigvis i tilbakegang av seg selv. Antall tilfeller er derfor for lite til å gi signifikante resultater.

Det er gjennomført en rekke mindre forsøk med vaksinen etter beskyttelsesforsøket. Hensikten har vært å se på eventuelle variasjoner i effekt fra batch (produksjonsserie) til batch, å se på effekt av en tredje dose gitt på forskjellige tidspunkt, å sammenligne effekt av vaksine produsert i nye lokaler med den gamle, å se på effekt av å kombinere vaksiner mot meningokokker gruppe B og C og å se på vaksinasjon med en kombinasjon av den norske vaksinen og den som senere ble utviklet for New Zealand. Totalt er det gjennomført 27 kliniske utprøvinger med vaksinen, herav 20 i Norge. Utprøvinger er ellers gjennomført på Island, i Chile, i Storbritannia og i USA. Vaksinen har inngått som kontroll / sammenligningsvaksine i noen av utprøvingene på New Zealand. Liste over forsøkene m.m. fremgår av det vedlagte dokument "Investigators Brochure". Det må understrekes at dette dokumentet er unntatt offentlighet av hensyn til vår samarbeidspartner Chiron Vaccines.

#### *Oppsummering og vurderinger*

- *Meningokokkepidemien i Norge fra 1975 og utover skapte stor bekymring*
- *Behovet for å få tilgang til en vaksine var stort*
- *Det ble ansett som en nasjonal oppgave å forsøke å komme frem til en vaksine*
- *Det ble gjennomført et beskyttelsesforsøk i ungdomsskolen der 179657 personer ble inkludert (ca. to tredeler av de aktuelle årskullene)*
- *Det ble valgt en forsøksorganisering med en minimal sentral prosjektledelse. Ellers gjorde man bruk av det vanlige helsevesenet, slik at mesteparten av kostnadene ble dekket gjennom de ordinære årlige bevilgningene.*
- *Denne organiseringen gjorde det mulig å gjennomføre beskyttelsesforsøket raskt og med små direkte kostnader*
- *I ettertid kan man se at organiseringen sannsynligvis ga dårligere oppfølging av forsøkspersonene enn en tradisjonell organisering med stor sentral ledelse og dedikerte studiesetra til å følge opp pasientene*

#### **4.2 Informasjon til deltakerne i utprøvinger av meningokokk gruppe B vaksine.**

Da den første kliniske utprøvingen startet, var vår kunnskap om mulige bivirkninger eller komplikasjoner av vaksinen begrenset til prekliniske data (dyreforsøk) og generell vaksinekunnskap. Siden det var en drept vaksine, kunne den ikke gi infeksjon. Den ga ikke alvorlige reaksjoner i begrensede dyreforsøk. Våre analyser viste ikke noen innholdskomponenter som vi visste at kunne gi alvorlige reaksjoner. Dette kom klart frem i informasjonen til de første deltakerne. Etter hvert som studiene ble gjennomført, ble informasjonen om vaksinens sikkerhet supplert med nye data.

Informasjonen til ungdomsskoleelevene og deres foreldre ble gitt i form av et 10 siders hefte, der man beskrev vaksinen, sykdommen og forsøket. Så vel på forsiden som i teksten kommer det tydelig frem at dette er et forsøk. Det ble særlig lagt vekt på å forklare hvorfor det måtte gjøres et placebokontrollert

forsøk, siden mange hadde vanskelig for å forstå at ikke alle kunne få vaksine. Om vaksinens sikkerhet står det: "Over 3000 personer (*anm: personer fra forskjellige tidligere forsøk inkludert de som ble inkludert i militærforsøket juli 1988 utgjorde totalt vel 3000*) i Norge har fått vaksinen til nå. Ingen har fått alvorlige bivirkninger. Den nye vaksinen vil gi lette plager. Ømhet på stikkstedet og feber vil forekomme ved denne vaksinen som ved mange andre. Dersom det etter vaksinasjon oppstår problemer som gjør deg utrygg, skal du oppsøke lege. Vi regner den nye vaksinen som sikker. Det er usannsynlig at det skal oppstå alvorlige komplikasjoner. Dersom det likevel skulle skje, har Staten bundet seg til å gi full økonomiske erstatning dersom det oppstår varig skade." "Dersom det skulle komme bivirkninger som fører til at du går til lege, sender legen oss rapport om dette slik at vi kjenner til det som har skjedd". Formuleringen om erstatning bygget på teksten i St.prp 98, 1987-88.

Dette heftet ble supplert med et eget hefte til lærerne med forslag til hvordan forsøket kunne brukes i undervisningen i forskjellige fag. Det ble sendt informasjonsbrev til helsepersonell (alle primærleger, skolehelsetjenesten og aktuelle sykehusavdelinger). Det ble gjennomført informasjonsmøter for helsepersonell i hvert fylke. I informasjonen til helsepersonell ble det beskrevet hvordan komplikasjoner skulle meldes (se nedenfor).

Etter det vi har kunnet bringe på det rene, ble informasjonen gitt etter til enhver tid beste skjønn og med utgangspunkt i Helsinkideklarasjonen (internasjonale etiske retningslinjer for gjennomføring av kliniske studier), slik den var formulert på 1980-tallet. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon oppfattet instituttet vaksinen som trygg. Informasjonen ble godkjent av Regional etisk komité uten merknader.

Kravene til informasjon til forsøksdeltakere har endret seg betydelig siden 1988. To forhold ville blitt beskrevet annerledes i dag. Det viktigste er måten vi henvender oss til potensielle deltakere og oppfordrer dem til å delta. I dag er det ikke akseptabelt å formulere en slik henvendelse som en oppfordring eller invitasjon, det må gjøres i nøytral form. Det andre er beskrivelsen av risikoen. Selv om vi fortsatt mener at risikoen ved vaksinen er akseptabel, ville man i dag ha betonet usikkerheten i mye sterkere grad.

I de tre kliniske utprøvingene som er gjennomført etter år 2000, har vi formulert informasjonen om vaksinens sikkerhet slik (små variasjoner fra studie til studie): "De fleste som vaksineres blir ømme i overarmen de første dagene etter injeksjonen. Ømheten kan bli sterkere hvis en bruker armen intenst like etter vaksinasjon eller får slag eller støt mot injeksjonsstedet. Noen få erfarer også allmennsymptomer som feber, slapphet, kvalme og lignende i 1 – 2 dager etter vaksinasjonen. Noen har også besvimt i forbindelse med vaksinasjon eller blodprøvetaking. De fleste av disse vet fra før at de har lett for å besvime, og bør ligge ned når de stikkes for å unngå ubehag. Det er ikke påvist alvorlige bivirkninger som har sikker sammenheng med vaksinen."

Det siste utsagnet bygger først og fremst på en epidemiologisk undersøkelse som ble gjort på bakgrunn av fire tilfeller av nevrologiske hendelser med tidsmessig sammenheng til vaksineringsen. Undersøkelsen omfattet alle personer født i perioden 1972 til 1977, som var bosatt i Norge mens vaksineringsen pågikk. Undersøkelsen viste ingen overhyppighet av demyeliniserende eller betennelsesutløste (inflammatoriske) nevrologiske sykdommer i de første to månedene etter vaksineringsen i forhold til andre tidsperioder (for detaljer, se nedenfor). Dette burde imidlertid vært beskrevet mer utførlig, så det kom

frem at alvorlige nevrologiske hendelser med tidsmessig sammenheng med vaksineringsen har forekommet. Den nevnte undersøkelsen burde også vært beskrevet mer utførlig. Hvis det skal startes nye utprøvinger i dag, vil de for eksempel selvfølgelig bli opplyst om at det er oppstått mistanke om at vaksinen kan ha forårsaket sykdommen Myalgisk encephalopati (ME), og at det pågår forskning for å avklare om dette er reelt eller ikke. (ME-saken omtales senere).

Den skriftlige informasjonen har i alle sammenhenger blitt fulgt opp med muntlig informasjon. I forbindelse med hver studie har deltakerne, eventuelt deres foreldre, blitt invitert til informasjonsmøter. Der har det vært anledning til å stille spørsmål. I de aller fleste informasjonsmøtene har det kommet opp spørsmål om de nevrologiske hendelsene. Det har gitt oss en mulighet til å gå nærmere inn på disse forholdene og forklare så vel hva som er registrert som hvilke etterundersøkelser som er gjort. Det foreligger ikke referater eller skriftlig dokumentasjon fra diskusjonen i disse møtene.

#### *Oppsummering og vurdering*

- *Informasjon til deltakerne i forsøkene er til en hver tid gitt etter vårt beste skjønn, med utgangspunkt i gjeldende regler og retningslinjer (Helsinkideklarasjonen)*
- *I ettertid, og etter dagens oppfatning, burde det vært lagt større vekt på usikkerheten så lenge det forelå få data*
- *Oppfordringen til skoleelevene om å delta i forsøket ble formulert mye sterkere enn man i dag ville finne akseptabelt*
- *I de senere utprøvingene burde forekomsten av alvorlige hendelser med sammenfall i tid vært tatt inn i informasjonen på tydeligere måte*

#### **4.3. Meldinger om bivirkninger i beskyttelsesforsøket med meningokokk B vaksine.**

Som det fremgår av sitat fra informasjonen til forsøkspersonene (ovenfor), ble alle leger som behandlet personer som hadde reaksjoner etter å ha blitt vaksinert i beskyttelsesforsøket, oppfordret til å sende meldinger om dette. I informasjonsskriv til alle primærleger ble det understreket at alle bivirkninger som ble presentert for lege, skulle meldes til SLK på deres vanlig skjema for melding av legemiddelbivirkninger, selv om legen ikke oppfattet bivirkningen som alvorlige. Kopi av alle meldinger til SLK ble sendt Statens institutt for folkehelse.

I tillegg hadde Statens institutt for folkehelse en døgnvaktordning, der de telefonisk tok imot meldinger og spørsmål om reaksjoner, og bidro til å sikre at nødvendige opplysninger og prøver ble innhentet fra hver pasient. Det forelå en instruks for hvordan disse henvendelsene skulle håndteres, hvilke opplysninger man skulle be om og hvilke råd om tiltak som var aktuelle å gi (inkludert at regning på undersøkelser og behandling skulle sendes instituttet). I instruksjonen understrekes det at alle tilfeller som meldende lege oppfattet som alvorlig, ville bli meldt videre til forsøkets egne uavhengige etiske overvåkningsgruppe (kalt Monitorgruppa). Gruppen besto av tre barneleger, en farmakolog og en mikrobiolog. Gruppens leder var professor Sverre Halvorsen ved barneavdelingen på Ullevål sykehus.

For øvrig sendte prosjektleder ukentlige rapporter til Monitorgruppa om meldinger om bivirkninger / komplikasjoner etter vaksineringsen og alle rapporterte tilfeller av meningokokksykdom. Monitorgruppa vurderte hver melding om komplikasjon og kom med vurdering for sannsynligheten av at dette hadde sammenheng med vaksinen. Gruppen hadde mulighet til å gå inn i databasen og undersøke om en



person hadde fått vaksine eller placebo. De hadde også myndighet til å stanse forsøket hvis de fant tegn til at vaksinen var farlig.

I Dokument 2 programmet hevdet et av medlemmene i Monitorgruppen at han var bekymret for bivirkningene som ble rapportert. Det ble også hevdet at prosjektledelsen ved Folkehelsa tonet ned deres innvendinger. Dette oppfatter vi som svært alvorlig, og vi vil derfor gjøre det vi kan for å belyse hva som faktisk har skjedd. Vi har allerede hatt et møte med personer som var sentrale på instituttet da forsøket ble gjennomført. De understreker at det var stort fokus på komplikasjoner under forsøket og ble holdt gjentatte møter med Monitorgruppa, der komplikasjonene ble diskutert. Hver gang ble det imidlertid enighet om at meldingene ikke ga grunnlag for å avbryte forsøket.

Vi har også innkalt til et møte mellom instituttets nåværende ledelse, den tidligere prosjektledelsen og de av medlemmene i Monitorgruppa som fortsatt har mulighet til å gi bidrag. Dessverre har det av praktiske hensyn (en av medlemmene er for eksempel på utenlandsreiser) ikke vært mulig å få samlet disse personene før fristen for redegjørelsen. Vi vil derfor komme tilbake med supplerende informasjon om dette i løpet av noen uker.

Da det var aktuelt å tilby vaksine til placebokandidatene i 1991, var Folkehelseinstituttet klar over at det hadde opptrådt noen alvorlige nevrologisk hendelser i tilknytning til vaksineringsen i 1988/89. Monitorgruppa hadde vurdert tilfellene og gitt sine rapporter, de de konkludert med at alle unntatt ett tilfelle hadde andre mulige årsaker som var mer sannsynlige enn vaksinen. Dette ble diskutert i nye møter mellom forsøksledelsen og monitorgruppa, der konklusjonen ble at siden risikoen for meningokokksykdom fortsatt var stor og sannsynligheten for årsakssammenheng mellom vaksinen og de registreterte tilfelle var liten, burde placebokandidatene få tilbud om ekte vaksine, som beskrevet i protokollen. Det ble imidlertid besluttet å gjøre en ekstra oppfølging av vaksinandene knyttet til nevrologiske hendelser. Kommunehelsetjenesten ble oppfordret til å sende melding SLK (på samme måte som i hovedforsøket) om alle hendelser som vaksinanden, foresatte eller helsepersonell oppfattet som forårsaket av vaksinasjonen og som var mer enn bagatellmessige. Dessuten ble alle landets nevrologiske, medisinske og pediatriske avdelinger, og deres poliklinikker, bedt om å melde alle tilfeller av mulige bivirkninger / komplikasjoner til vaksinen samt alle tilfeller av en rekke spesifiserte nevrologiske lidelser hos personer født i perioden 1972 til 1977, uavhengig av om personen var vaksinert eller ikke.

Før vaksineringsen av placebokandidatene startet høsten 1991, fikk alle kommuneleger informasjonsbrev om vaksineringsen. I brevet står det at over 100 000 personer har fått vaksinen, at man ikke kan utelukke at vaksinen kan ha sjeldne alvorlige komplikasjoner, og at det derfor vil være en intensivert oppfølging av reaksjoner. De nevrologiske hendelsene er kort beskrevet. Det understrekes at de som kommer for å få vaksine, må få informasjon om denne risikoen.

I hovedforsøket ble det meldt om 333 hendelser hos personer som fikk vaksine og 181 hendelser i placebogruppen. Hendelsene ble klassifisert i alvorlige og ikke alvorlige etter vanlige kriterier, som beskrevet ovenfor (s. 8). 28 hendelser er klassifisert om alvorlige, 4 i placebogruppen og 24 i vaksinegruppen. Alvorlighetskriteriet er i de aller fleste tilfellene sykehusinnleggelse. Av de 24 hendelsene ble 14 klassifisert som mulig eller sannsynlig forårsaket av vaksinen. 8 av de 14 tilfellene

var feber / hodepine / influensalignende sykdom. Andre hendelser var hyperventilering, hematuri (blod i urinen), generell elveblest og stor lokalreaksjon.

Det ble i alt meldt om fem alvorlige neurologiske hendelser i vaksinegruppen og to i placebogruppen. Alle ble vurdert av Monitorgruppen. De to i placebogruppen og tre av tilfellene i vaksinegruppen ble vurdert til sannsynligvis å ha annen årsak enn vaksineringsen. Ett tilfelle (myelopati – en tilstand karakterisert ved alvorlig nerveskade forårsaket av at den isolerende fettskjeden rundt nervetrådene i ryggmargen av ukjent årsak brytes ned) ble karakterisert som sannsynlig forårsaket av vaksinen. Et tilfelle (myalgisk encephalopati/kronisk trøtthetssyndrom) ble klassifisert som mulig forårsaket av vaksinen, men man mente likevel at en interkurrent infeksjon var mer sannsynlig årsak.

Da placebokandidatene fikk tilbud om vaksine i 1991, var informasjonen om at alle ikke bagatellmessige hendelser skulle meldes, innskjerpet. Det ble totalt meldt om 184 hendelser, herav 12 alvorlige. Også her var alvorlighetskriteriet i de fleste tilfeller sykehusinnleggelse. Det ble meldt om 2 alvorlige neurologiske hendelser. Det ene var en pasient med mononucleose og neurologiske symptomer i forbindelse med sykdommen (ataksi). Det andre var en pasient med Guillain-Barrés syndrom. Han hadde vannkopper like før. Monitorgruppen vurderte det som den mest sannsynlige årsaken til hans sykdom.

Det ble lagt stort arbeid i å utforme Stortingsproposisjonen om beskyttelsesforsøket på en slik måte at personer som måtte bli skadet i forbindelse med forsøket, skulle ha lett tilgang til erstatning. Det fremgår av dokumentasjonen at de personene som opplevde alvorlige neurologiske hendelser ble informert om muligheten til å søke om erstatning. Ut over dette har Folkehelseinstituttet ikke vært involvert i erstatningsspørsmål knyttet til meningokokkvaksineforsøket, verken som faglig rådgiver, saksbehandler eller i vurderingene. Folkehelseinstituttet mener det er beklagelig at behandlingen av erstatningssakene i ettertid ser ut til å ha tatt lengre tid enn ønskelig.

#### *Oppsummering og vurderinger:*

- *I forsøket ble det ikke gjort noen detaljert oppfølging (dagbok eller lignende) fra hver enkelt deltaker. Man baserte seg på spontan melding av uønskede hendelse, på bakgrunn av fylldig informasjon om hvordan melding skulle foregå. Et slikt system fanger aldri opp alle hendelser, med det er det den vanlige metoden i så store forsøk*
- *Alle hendelser ble meldt til SLK med kopi til forsøksledelsen, slik det også gjøres i kliniske utprøvinger i dag. I denne sammenhengen var det således ikke noe behov for videremelding fra instituttet til SLK.*
- *En etisk overvåkingsgruppe, med oppgave å følge forsøket og stoppe det hvis det kom faresignaler, var på plass*
- *Registrering av hendelser og melding videre til den etiske overvåkingsgruppen skjedde regelmessig.*
- *Forsøkets organisering, med bruk av det vanlige helsevesenet, gjorde sannsynligvis oppfølgingen av uønskede hendelser svakere enn i forsøk med en klarere, dedikert forsøksorganisasjon. Det er sannsynlig at ikke alle leger hadde full forståelse for forskjellen mellom dette forsøket og annen vaksineringsen. De formelle sidene ved prosjektet, som for eksempel godkjenninger fra etisk komité og Datatilsynet og strukturen rundt prosjektet med en*

*etisk overvåkningsgruppe, var imidlertid helt i tråd med det som gjaldt for legemiddelutprøvinger på den tiden.*

- *Vurdering av erstatningskrav og utbetaling av erstatninger har tatt lengre tid enn ønskelig ut fra intensjonen bak formuleringene i Stortingsproposisjonen. Folkehelseinstituttet har i denne sammenhengen ikke vært involvert i behandling av erstatningskravene, verken som rådgiver, saksbehandler eller i de endelige vurderinger.*

#### **4.4. Epidemiologiske undersøkelser knyttet til forekomsten av nevrologiske hendelser**

Fire av de nevrologiske hendelsene som ble meldt i forbindelse med ungdomsskoleforsøket, ble gjennom diskusjoner mellom forsøksledelsen, Monitorgruppa og sentrale norske fagpersoner vurdert til å ha relativt like sykdomsfremkallende mekanismer, i det de ble oppfattet som enten betennelsesutløste (inflammatoriske) eller demyeliniserende sykdommer. Undersøkelsen omfattet alle personer som var født i årene 1972 til 1977 og bodde i Norge mens vaksineringsprosedyren pågikk. Ved bruk av Norsk pasientregister (Samdata) og sykehusenes journalsystemer ble det innhentet informasjon om alle tilfeller av en rekke spesifiserte nevrologiske lidelser der pasienten hadde vært innlagt på sykehus i spesifiserte tidsrom i tilknytning til vaksineringsprosedyren. Undersøkelsen hadde to hensikter: dels å se om det forelå hendelser som ikke var blitt meldt, dels å undersøke om risikoen for slike hendelser var høyere i de to første månedene etter vaksineringsprosedyren enn på andre tidspunkter.

Det ble ikke oppdaget noen nye tilfeller av nevrologiske lidelser med debut innen to måneder etter vaksineringsprosedyren. Meldingssystemet hadde således fungert tilfredsstillende i forhold til slike alvorlige lidelser. Det ble heller ikke påvist noen økt risiko for slike hendelser i de første to månedene etter vaksineringsprosedyren sammenliknet med alle andre perioder (inkludert før vaksineringsprosedyren og mer enn to måneder etter vaksineringsprosedyren).

#### *Oppsummering og vurdering:*

- *Den epidemiologiske undersøkelsen ble startet på initiativ av forsøksledelsen, for å avklare sannsynligheten for årsakssammenheng mellom meningokokk B vaksinen og alvorlig nevrologisk sykdom*
- *Undersøkelsen viste at det ikke hadde vært innlagt andre personer med de aktuelle diagnosene enn det som var kjent gjennom meldingssystemet*
- *Det ble ikke funnet økt risiko for alvorlige nevrologiske hendelser i de første to månedene etter vaksineringsprosedyren sammenliknet med alle andre tidsperioder (inkludert før vaksineringsprosedyren og mer enn to måneder etter vaksineringsprosedyren).*

#### **4.5. Risiko for forekomst av alvorlig sykdom / skade hos flere personer i forsøket.**

Det ble meldt om 7 alvorlige nevrologiske hendelser i hovedforsøket, fem i vaksinegruppen og to i placebogruppen. Av de fem i vaksinegruppen har tre fått erstatning. Den fjerde hadde en hjernesvulst, som debuterte kort tid etter vaksineringsprosedyren. Den kunne ikke være forårsaket av vaksinen.

Den siste personens symptomer ble oppfattet som en demyeliniserende sykdom, muligens første episode av multippel sklerose. Det ble vurdert som lite sannsynlig at bildet var forårsaket av vaksinen.

Ved siste kontakt 11 måneder etter vaksinerings hadde han ganske lette restsymptomer (klossete bevegelser, koordinasjonsvansker). Vi kjenner ikke til videre forløp eller endelig diagnose.

De to personene i placebogruppen hadde henholdsvis ansiktslammelse og parestesier i begge legger. Det oppfattes i begge tilfeller som helt usannsynlig at dette skulle kunne ha sammenheng med deltakelse i forsøket. De som var med i placebogruppen fikk ikke aktiv vaksine, men en sprøyte som bare inneholdt det løsningsmiddelet som denne og en rekke andre vaksiner leveres i.

Ingen av de andre meldte alvorlige hendelsene kan ha ført til varig skade.

Ved vaksinerings av placebogruppen ble det meldt om to alvorlige, neurologiske hendelser. Det ene var en pasient med mononucleose. I følge behandlende sykehus var de neurologiske symptomene typiske komplikasjoner til sykdommen. Den andre hadde Guillain-Barre's syndrom. Han hadde vannkopper i forløpet, hvilket ble vurdert som en mer sannsynlig årsak til syndromet, men sammenheng med vaksinen kan ikke utelukkes. Ved siste rapport noen måneder etter sykdomsdebut var han noe svak i venstre lillefinger, ellers fullt restituert.

Ingen av de andre meldte alvorlige hendelsene kan ha ført til varige skader. Vi kjenner heller ikke til noen meldinger fra noen av de andre utprøvingene som indikerer sykdom skulle kunne føre til varig skade. Det kan imidlertid ha foreligget brev med spørsmål om hendelser, som er blitt faglig besvart uten at hendelsene er blitt registrert som bivirkninger. Her er beklageligvis arkivsystemet mangelfullt. Vi kan heller ikke utelukke at det finnes alvorlige hendelser som ikke er meldt til oss, der risikoen for varig skade er til stede.

#### *Oppsummering og vurdering:*

- *Det ble meldt om 7 alvorlige, neurologiske hendelser knyttet til ungdomsskoleforsøket*
- *Tre av disse personene har fått erstatning. Ett av tilfellene hadde helt sikkert ikke sammenheng med vaksinen. To tilfeller forekom i placebogruppen og kan vanskelig tenkes å ha noen sammenheng med preparatet*
- *En av personene hadde ganske lette sekveler ved siste kontakt ca 11 måneder etter vaksiner. Vi kjenner ikke til videre forløp*
- *I forbindelse med vaksinerings av placebokandidatene i 1991, ble det meldt om to alvorlige, neurologiske hendelser.*
- *Den ene tilfellet har ikke sammenheng med vaksinen*
- *Den andre personen hadde minimalt sekvele ved siste kontakt. Videre forløp er ikke kjent*
- *Det er ikke grunn til å tro at noen av de øvrige hendelser som er meldt i forbindelse med forsøkene, har gitt varige skader.*
- *Det kan ha forekommet korrespondanse om andre hendelser, som ikke er blitt oppfattet som meldinger. Dessverre er arkivene mangelfulle, så vi har ikke konkret informasjon om slik korrespondanse*
- *Det kan ha forekommet alvorlige hendelser som ikke er meldt, selv om den epidemiologiske undersøkelsen ikke avdekket noen slike blant personer innlagt med alvorlige, neurologiske lidelser.*

- *Ut fra det som til nå har vært meldt og registrert som bivirkninger, er det etter vår mening ikke grunnlag for å hevde at vaksinen er forbundet med en bivirkningshyppighet som skulle gjøre den uegnet i en situasjon hvor det foreligger en epidemi. Ved en epidemi vil den livreddende og sykdomsforebyggende effekten av vaksinen veie tyngre enn den risikoen for alvorlige bivirkninger som avtegner seg gjennom bivirkningsrapportene.*
- *I løpet av det siste året er det fremsatt mistanke om en sammenheng mellom vaksinen og sykdommen myalgisk encephalopati (ME). Hvis det antallet tilfeller som er rapportert inn til ME-foreningen og Norsk pasientskadeerstatning er et reelt uttrykk for forekomsten av en slik bivirkning, kan dette muligens endre vurderingen av vaksinsens trygghet og nytte. Det vil vi først få svar på når de meldte tilfellene har vært gjenstand for en individuell vurdering og den pågående forskningsstudien er ferdig (se omtale senere).*

#### **4.6. Status og fremdrift for arbeidet med studien for å se om det er overhyppighet av myalgisk encephalomyelitt (ME) blant personer som har fått meningokokk B vaksine.**

Vinteren 2006 gjorde journalister fra PULS redaksjonen i NRK oss oppmerksom på at flere personer hadde tatt kontakt med interesseorganisasjonen for ME (ME-foreningen) og rapportert at de mistenkte at de hadde fått sykdommen på grunn av meningokokk-B vaksinen de fikk under vaksineforsøket i 1989/90. Det ble sendt et lengre innslag i programserien PULS om dette. Etter programmet meldte ytterligere nærmere 150 personer fra til ME-foreningen om at de mistenkte en lignende sammenheng for sin egen sykdom. Det er til nå ca 170 meldte tilfeller.

Folkehelseinstituttet tok etter kort tid kontakt med ME-foreningen og en intern foreldregruppe i foreningen som representerte noen av personene som mistenkte at de var blitt syke på grunn av vaksinen, samt Norsk pasientskadeerstatning. På bakgrunn av denne kontakten, bestemte instituttet i samråd med ME-foreningen å gjennomføre et forskningsprosjekt for å klarlegge om det er vitenskapelig hold for at vaksinen gir økt risiko for å utvikle ME. Det ble også enighet om at Norsk pasientskadeerstatning skulle behandle hver enkelt sak og ta stilling til om det var grunnlag for å tilkjenne økonomisk erstatning. Norsk pasientskadeerstatning opplyser at de har fått ca. 20 individuelle krav samt ca. 150 krav som er oversendt gjennom ME-foreningen. Vi har forstått at det i forbindelse med mange av de siste kravene vil være stort behov innhenting av tilleggsinformasjon og at det er en del usikkerhet rundt disse.

Som første ledd i instituttets arbeid med å undersøke om det er økt forekomst av ME blant personer som har fått meningokokk B vaksine, er det planlagt en kasus-kontroll studie i form av en spørreundersøkelse. Protokoll for undersøkelsen foreligger. Studien er godkjent av Regional etisk komite og Datatilsynet. Spørreskjemaet er nesten klart og planlegges utsendt til 50 pasienter med ME og 200 kontrollpersoner i løpet av få uker. Resultater ventes å foreligge tidlig i 2007.

Det er nedsatt en referansegruppe for forsøket som skal sørge for at studien blir gjennomført på en betryggende måte. I referansegruppen har ME-foreningen en representant, foreldreforeningen er representert ved professor Ole Didrik Saugstad, og Folkehelseinstituttet er representert ved en smittevern faglig medarbeider. I tillegg vil gruppen bli supplert med to internasjonale eksperter. Etter

det som har vært opplyst i referansegruppemøtene, har alle parter vært fornøyd med samarbeidet så langt.

På møte i referansegruppen for studien 17. oktober 2006 ble det også foreslått å følge opp med en kohortstudie, i form av en spørreundersøkelse som inkluderer noen tusen personer og tar sikte på å identifisere personer med mer uklare symptomer, som ikke har fått diagnosen ME. Dette vil bli diskutert nærmere.

Det er forventet at disse studiene vil kunne kaste lys over problemstillingen, og at vi vil vite vesentlig mer i løpet av februar 2007.

## **5. Avtaler knyttet til bruk av meningokokk B vaksinen.**

### **5.1 Avtale med vaksineprodusenten Chiron Vaccines**

Folkehelseinstituttet kom i kontakt med forskere fra Chiron Vaccines (nå Novartis) i 1997 / 98. Det var et felles ønske å undersøke ut om deres nyutviklede meningokokk C konjugatvaksine og instituttets meningokokk B vaksine kunne kombineres til en meningokokk B+C vaksine. Det er nemlig et sterkt ønske om en B+C vaksine i deler av verden. Det ble skrevet en protokoll for en klinisk utprøving, der Folkehelseinstituttets vaksine skulle brukes som oppløsningsmiddel for Chirons Meningokokk C vaksine.

På grunn av omorganiseringer i Chiron ble forsøket lagt på is. Høsten 1999 tok Chiron imidlertid kontakt igjen. De var fortsatt interessert i den planlagte kliniske utprøvingen, men ønsket også et bredere samarbeid rundt vår meningokokk B vaksine. Folkehelseinstituttet fant dette interessant. Vi så dette først og fremst som en mulighet til at vår vaksine kunne bli videreutviklet og bli et tilbud til større befolkningsgrupper i verden, siden ennå ikke noen hadde klart å utvikle en bedre vaksine.

Samarbeidsavtalen med vaksineprodusenten Chiron Vaccines ble inngått i år 2000. Avtalen innebar at Chiron fikk retten til og ansvaret for bruk av meningokokkvaksinen utviklet av Folkehelseinstituttet (MenBvac) utenfor Norge, mens vi beholdt rettighetene i Norge. I tillegg innebar avtalen et forskningssamarbeid for videreutvikling av vaksinen samt at Folkehelseinstituttet fikk tilgang til Chirons teknologi for produksjon av influensavaksine.

Økonomisk innebar avtalen en viss betaling ved inngåelse (ca. 2 mill. kroner), noe betaling knyttet til milepæler ved instituttets ferdigstilling og registrering av meningokokk B vaksinen, samt en avtale om royalties hvis Chiron markedsførte og solgte vaksinen, eller en videreutvikling av den.

#### *Oppsummering:*

- *Samarbeidet med Chiron Vaccines startet som et rent faglig samarbeid*
- *I 1999 tok Chiron ny kontakt og ønsket et bredere samarbeid bygget på videre utvikling og utnyttelse av Folkehelseinstituttets meningokokk B vaksine*
- *Samarbeidsavtalen ble undertegnet i år 2000. Den inneholdt fordeling av rettighetene til bruk av meningokokk B vaksinene mellom Folkehelseinstituttet og Chiron, en avtale om*

*forskningssamarbeid vesentlig knyttet til meningokokk B vaksinen og en mulighet for Folkehelseinstituttet til å benytte Chirons teknologi for produksjon av influensasvaksine*

## **5.2. Salg av meningokokk B vaksine til New Zealand**

New Zealand har hatt en alvorlig epidemi av gruppe B meningokokksykdom siden midten av 1990-tallet, ikke ulik den vi opplevde i Norge i 1980-årene. I år 2000 sendte myndighetene i samarbeid med WHO ut en forespørsel til alle vaksineprodusenter om de kunne hjelpe New Zealand med en meningokokkvaksine som kunne stoppe epidemien. Tre eller fire produsenter svarte på henvendelsen, et av dem Chiron i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Utgangspunktet var at det var gjort forsøk på å lage vaksine av meningokokkstammer fra New Zealand i laboratorieskala ved Folkehelseinstituttet. Disse vaksinene hadde vist lovende resultater i dyreforsøk.

På bakgrunn av innsendt dokumentasjon valgte New Zealand å gå videre med tilbudet Chiron hadde inngitt, og som igjen baserte seg på samarbeid med Folkehelseinstituttet. Samarbeidet mellom instituttet og Chiron ble organisert slik at produksjonsmetoden ble utviklet her, basert på metoden for MenBvac. Deretter ble metoden overført til Chiron for oppskalering og produksjon.

All formell kontakt knyttet til denne vaksinen har vært mellom Chiron Vaccines, som ansvarlig produsent, og helsemyndighetene på New Zealand. Myndighetene på New Zealand fikk tilgang til all dokumentasjon knyttet til kliniske utprøvinger av den norske meningokokk B vaksinen i Norge og andre land. De var fullt informert om at de fleste av våre studier var utført hos tenåringer og voksne, og at erfaringene med småbarn var begrenset til en klinisk utprøving i Chile. De hadde også tilgang til all informasjon om de alvorlige hendelsene som var registrert i forsøkene (i anonymisert form). Informasjonen ble levert gjennom Chiron, som vår formelle samarbeidspartner. Helsemyndighetene på New Zealand la opp programmet for kliniske utprøvinger i samarbeid med Chiron. Hvilke og hvor store studier det var nødvendig å gjøre før vaksinen ble tilbudt til hele befolkningen, bygger på deres vurderinger. Folkehelseinstituttet ble ikke forespurt eller involvert i diskusjoner om det.

Avtalen om bruk av vaksine ble inngått mellom Chiron og helsemyndighetene på New Zealand. Folkehelseinstituttet har ikke vært part i den og har aldri hatt noe kontraktsforhold til myndighetene på New Zealand. Etter avtale med Chiron produserte instituttet de første batchene vaksine til kliniske utprøvinger, siden Chiron brukte noe lenger tid enn beregnet på å få i gang produksjonen. Chiron søkte om og er nå innehaver av markedsføringstillatelse for vaksinen på New Zealand. Folkehelseinstituttets kontakt med New Zealand har vært begrenset til faglig samarbeid, inkludert besøk og foredrag på møter om meningokokkvaksine i hverandres land.

Sommeren 2005 laget New Zealands TV et dokumentarprogram om meningokokkvaksinen og vaksinasjonskampanjen på New Zealand. TV-teamet var i Norge og intervjuet bl.a. to medarbeidere på Folkehelseinstituttet. På direkte spørsmål svarte instituttet medarbeidere at de ville gitt vaksinen til egne barn i en smittesituasjon som den på New Zealand. I TV 2s program ble disse uttalelsene beskrevet som utilbørlig markedsføring og press i forhold til foreldre på New Zealand. For instituttets medarbeidere var imidlertid ikke dette et spørsmål om markedsføring. De svarte ærlig på et konkret spørsmål fra journalisten fra New Zealand. For intervjuobjektene, og mange andre som har jobbet direkte med meningokokkvaksinen, er dette en oppriktig oppfatning: de ville gitt vaksinen til egne barn hvis det

forelå en reell risiko for smitte. Meningokokkinfeksjon er en alvorlig sykdom med høy dødelighet og høy risiko for varig hjerneskade. I en epidemi må man veie risikoen for å få denne sykdommen mot risikoen for å få bivirkninger av vaksinen. Da TV 2 laget sitt Dokument 2-program, spurte de direkte om hvordan medarbeidere kunne gi et slik svar til New Zealands TV, og fikk svar som beskrevet ovenfor.

Ett tilfelle av ME ble meldt underbeskyttelsesforsøket, og har inngått i dokumentasjonen for vaksinen hele tiden. Da spørsmålet om sammenheng mellom vaksinen og et betydelig større antall tilfeller av ME kom opp vinteren 2006, tok Folkehelseinstituttet straks kontakt med Chiron, dels for å informere om situasjonen, dels for å høre om det forelå rapporter om liknende tilfeller på New Zealand. Chiron har videreført informasjonen til New Zealand, og meldte etter kort tid tilbake til oss at det ikke var kommet meldinger om tilfeller av ME der.

Folkehelseinstituttet har ikke på noe tidspunkt solgt vaksine til New Zealand. Gjennom vår samarbeidsavtale har instituttet fått utbetalt ca. 4,5 mill. kroner fra Chiron i royalties knyttet til vaksinebruk på New Zealand.

#### *Oppsummering:*

- *I år 2000 sendte New Zealand i samarbeid med WHO en forespørsel til alle vaksineprodusenter, i håp om å kunne skaffe en vaksine som kunne stoppe deres epidemi med meningokokk gruppe B sykdom*
- *Av tre eller fire tilbud, valgte New Zealand det som kom fra Chiron Vaccines i samarbeid med Folkehelseinstituttet*
- *Kontrakten ble inngått mellom Chiron Vaccines og New Zealand. Folkehelseinstituttet har aldri vært kontraktspartner*
- *Gjennom Chiron fikk New Zealand tilgang til all dokumentasjon om Folkehelseinstituttets meningokokk B vaksine, inkluderte alle meldinger om alvorlige hendelser*
- *I samarbeidet utførte Folkehelseinstituttet etablering av produksjonsprosessen for en vaksine tilpasset New Zealands behov og produserte de første batchene til kliniske utprøvinger. Videre produksjon i større skala ble utført av Chiron*
- *Planen før gjennomføring av kliniske utprøvinger, inkludert vurdering av hvilke utprøvinger som var nødvendige før vaksinen kunne tas i vanlig bruk, ble lagt i samarbeid mellom Chiron og New Zealands helsemyndigheter. Folkehelseinstituttet var ikke involvert i diskusjonene*
- *Folkehelseinstituttets ansatte sa i intervju med New Zealands TV at de ville gitt vaksinen til egne barn, fordi de faglig og personlig mente at dette var en riktig vurdering.*
- *Problemstillingen rundt ME og meningokokkvaksine ble straks kommunisert til vår samarbeidspartner Chiron, som videreførte informasjonen*
- *Folkehelseinstituttet har mottatt ca. 4,5 mill kroner i royalties fra Chiron i forbindelse med deres salg av vaksine på New Zealand*

### **5.3. Salg av meningokokk gruppe B vaksine til Frankrike.**

Frankrike har en pågående meningokokkepidemi i et mindre område nord i landet (Haute Normandie). Franske myndigheter tok kontakt med Folkehelseinstituttet ved årsskiftet 2004/2005 for å høre om det ville være mulig å skaffe MenBvac for å bekjempe den pågående meningokokkepidemien. Siden



stammen som forårsaker epidemien har store likhetspunkter med den stammen MenBvac er utviklet fra, er det sannsynlig at vaksinen vil ha effekt. På bakgrunn av den ovenfor nevnte samarbeidsavtalen og rettighetsfordelingen, henviste Folkehelseinstituttet franske myndigheter til Chiron.

Chiron førte diskusjoner med franske helsemyndigheter i omtrent ett år. Deretter bestemte Chiron at de ikke ønsket å levere vaksine, da de ikke ønsket å starte produksjon til en så begrenset leveranse. Deretter ba de franskmennene henvende seg til Folkehelseinstituttet igjen og ga instituttet beskjed om at de var villige til å overføre rettighetene til bruk av MenBvac i deler av Frankrike til oss.

I februar 2006 hadde Folkehelseinstituttet besøk fra franske helsemyndigheter og det franske legemiddelverket (Afssaps). De fikk siste utgave av vår "Investigators Brochure", der alle data fra kliniske utprøvinger er beskrevet. Det ble også gitt en muntlig presentasjon av forholdene, med spesiell vekt på nevrologiske hendelser og ME, som nylig hadde vært opp i norske massemedier, etterfulgt av en generell diskusjon. Franskmennene gjennomgikk batch-dokumentasjonen for den vaksinebatchen det kunne være aktuelt å sende til Frankrike på kort varsel. Folkehelseinstituttet foreslo at en eventuell første vaksinebruk skulle organiseres som en klinisk utprøving, for å få sikre data på hvordan dette ville fungere i Frankrike. Franskmennene ønsket ikke det, da de mente det ville forsinke vaksineringsen unødig mye. Vi diskuterte også behovet for forsterket oppfølging av mulig, alvorlige vaksineresaksjoner, noe franskmennene hevdet å ha klart et system for.

Våren 2006 ble kontrakt om salg av 9000 doser vaksine før sommerferien, fulgt av minst 9000 doser etter ferien, undertegnet. De første dosene ble sendt i april. Vi har fått informasjon om at ca. 3000 barn er vaksinert med to doser vaksine. Etter det vi har fått opplyst, har de registrert en alvorlig hendelse, et tilfelle av idiopatisk, trombocytopenisk purpura (en tilstand der pasienten har økt blødningstendens fordi antallet blodplater er redusert) ca. en måned etter vaksineringsen. Folkehelseinstituttet ber nå om nærmere informasjon om denne pasienten.

I juni 2006 tok Legemiddelverket kontakt og ønsket gjennomgang av batchdokumentasjonen på batchen som var solgt til Frankrike (den samme dokumentasjonen som ble forevist franskmennene i februar). Legemiddelverket sendte en rapport fra sin gjennomgang til Frankrike med flere kritiske kommentarer. Det førte til oppfølgingsspørsmål fra franske legemiddelmyndigheter, som ble besvart fra Folkehelseinstituttet i juli. Svarene ble oppfattet som tilfredsstillende, slik at annen dose ble gitt som planlagt i slutten av juli.

I august 2006 kom Legemiddelverket på GMP-inspeksjon på Folkehelseinstituttet. To inspektører fra Afssaps deltok også. Inspeksjonen førte til en meget kritisk rapport fra Legemiddelverket. De påpeker ingen kritiske, men totalt 19 store og 17 andre avvik, som må lukkes innen hhv. 3 og 6 måneder. Mange av avvikene gjelder mangler ved vår dokumentasjon. En detaljert oversikt over hvordan avvikene tenkes lukket med tidsplan ble oversendt Legemiddelverket 20. oktober.

Uavhengig av dette har Folkehelseinstituttet fått henvendelse fra Afssaps om hvilke krav de vil stille før neste leveranse av vaksine. De krever ikke noen av avvikene lukket, bare tilfredsstillende dokumentasjon på den aktuelle vaksinebatchen. Den batchen vi planla å sende dem, holder imidlertid

dessverre ikke styrkekravet i musetest. Vi har derfor måttet svare (16. oktober 2006) at vi dessverre ikke kan levere vaksine nå, og samtidig redegjort for planene videre.

I et av medieinnslagene ble det hevdet at vaksineproduksjonen ble stoppet fordi den var farlig. Det er ikke riktig. Både det norske og det franske legemiddelverket presiserte at det ikke foreligger noen sikkerhetsrisiko på grunn av de påviste avvikene under GMP-inspeksjonen.

Franskmennene har videre ønsket kontrakt for 1,3 mill. doser vaksine. Kontrakten er ikke ferdigstilt og undertegnet fordi forholdene omkring inspeksjonen var for uklare til at Folkehelseinstituttet kunne gi en realistisk tidsplan. Instituttet er imidlertid innstilt på å undertegne kontrakten, forutsatt at Legemiddelverket aksepterer planen for lukking av avvikene og franskmennene fortsatt er interessert.

#### *Oppsummering:*

- *Frankrike har en pågående meningokokkepidemi nord i landet, forårsaket av en stamme svært lik den som ble bruk til vaksineutvikling på Folkehelseinstituttet på 1980-tallet*
- *Frankrike ønsket å få tilgang til vaksine, og ble derfor henvist til Chiron, som har rettighetene utenfor Norge*
- *I begynnelsen av 2006 besluttet Chiron at de ikke ønsket å levere vaksine til Frankrike, men tilbød oss rett til å levere vaksine*
- *Franske myndigheter var på besøk i februar 2006. De fikk skriftlig og muntlig informasjon om vaksinen, inkludert informasjon om nevrologiske hendelser og ME, og tilgang på batchdokumentasjonen for den vaksinen det kunne være aktuelt å levere til dem.*
- *Det ble inngått en kontrakt om levering av 9000 doser vaksine allerede våren 2006. Disse er levert. Ca. 3000 barn har fått to doser vaksine.*
- *Det er registret ett tilfelle av idiopatisk trombocytopenisk purpura (lave blodpalter) i forbindelse med vaksineringsen*
- *Legemiddelverkets GMP-inspeksjon i august 2006 påviste ingen kritiske, men 19 store og 17 andre avvik. Det ble imidlertid samtidig presisert at ingen av disse avvikene medførte noen sikkerhetsrisiko ved vaksinen.*
- *Plan for lukking av avvikene er oversendt 20. oktober*
- *Til forholdene omkring tilvirker tillatelse er avklart etter Legemiddelverkets inspeksjon, er en eventuell avtale med Frankrike om større leveranser lagt til side. Hvis Frankrike ønsker det, vil vi komme tilbake til den i løpet av kort tid.*

Protokoller, informasjonsskriv og detaljerte rapporter fra samtlige studier forligger og kan forelegges departementet hvis det er ønskelig.

#### **6. Avslutning**

I flere av innslagene på TV 2 ble det fremsatt påstander om at det har hersket en fortielseskultur i Folkehelseinstituttet. Dette er en påstand som det er vanskelig å kommentere og dokumentere. Det er vanskelig så lang tid i etterkant å ta stilling til hvordan en institusjon har fungert, men vi regner med at de planlagte samtaler med monitoreringsgruppen og prosjektledelsen for vaksineforsøket vil gi oss et bedre innblikk i forholdene på den tid. Vi har gjennom arbeidet med denne redegjørelsen ikke funnet

grunnlag for påstanden om at det har foreligget en fortielseskultur som innebar at meldinger om bivirkninger bevisst og systematisk ble forsøkt holdt tilbake eller skjult.

I løpet av de siste årene er det innført en rekke endringer som skal bidra til åpenhet. I 1980 hadde instituttet ingen informasjonsmedarbeidere. Nå har instituttet en hel informasjonsavdeling med 13 medarbeidere som har som hovedoppgave å drive ekstern informasjon. Det er innført flere endringer i måten meldinger om hendelser etter vaksinasjon registreres, for å ivareta behovet for at flest mulig mistenkte bivirkninger blir kjent. Som vi har beskrevet tidligere i dette skrivet, har vi gitt både New Zealand og franske helsemyndigheter full informasjon om de bivirkningene vi kjenner til. Vi har også informert om de tilfellene av ME som har vært presentert i media.

Det er i instituttets egen interesse at det er så stor åpenhet og innsyn som mulig om instituttets virksomhet. Det er en forutsetning for å kunne opparbeide tillit over tid – både for instituttet og for vaksiner generelt. Derfor inngår det som en klar målsetting for instituttet.

Vennlig hilsen



Geir Stene-Larsen

Direktør



Hanne Nøkleby

Divisjonsdirektør