



REFERAT

Emne 5. møde om bivirkningssignaler ved AstraZeneca-vaccine

Mødedato 12. april 2021 kl. 15.00 - 16.30

Sted Virtuelt møde

Deltagere Anne-Mette Hvas (Institut for Klinisk Medicin AUH)
Jakob Stensballe (Institut for Klinisk Immunologi RH)
Anton Potttegård (Klinisk Farmakologi SDU)
Jesper Hallas (Forskningsenheden for Kliniske Forsøg SDU)
Anders Hviid (Statens Serum Institut)
Reimar Thomsen (Institut for Klinisk Medicin AUH)
Sisse Ostrowski (Institut for Klinisk Immunologi RH)
Jens Lundgren (Infektionssygdomme RH)
Lars Østergaard (Institut for Klinisk Medicin AUH)
Palle Valentiner-Branth (Infektionsepidemiologi og Forebyggelse SSI)
Peter Andersen (Statens Serum Institut)
Anders Beich (Dansk Selskab for Almen Medicin)
Henrik Frederiksen (Dansk Hæmatologisk Selskab)
Øjvind Lidegaard (Gynækologi og Obstetrik RH)
Hanne Krarup Christensen (Institut for Klinisk Medicin BBH)
Peter Kampmann (Klinik for Blodsygdomme RH)
Hanne Lomholt Larsen (Lægemiddelstyrelsen)
Tanja Erichsen (Lægemiddelstyrelsen)
Bibi Scharff (Lægemiddelstyrelsen)
Nanna Borup Johansen (Lægemiddelstyrelsen)
Nanna Aaby Kruse (Lægemiddelstyrelsen)
Lone Stensballe (Sundhedsstyrelsen)
Søren Brostrøm (Sundhedsstyrelsen)
Helene Probst (Sundhedsstyrelsen)
Bolette Søborg (Sundhedsstyrelsen)
Marie Louise Schougaard Christiansen (Sundhedsstyrelsen)
Linéa Bonfils (Sundhedsstyrelsen)

19. april 2021

Sagsnr. 05-0600-753/
Reference LBON

Punkt 1. Referat fra møde 6. april 2021

Referatet er sendt til kommentering i gruppen med frist den 13. april kl.10.

Punkt 2. Udvikling siden sidst

- Lægemiddelstyrelsen orienterer om udvikling siden sidste møde, herunder den opstartede signalprocedure i EMA vedr. Janssen-vaccinen.
- Sundhedsstyrelsen orienterer om udvikling siden sidste møde, samt overvejelser vedr. udmelding vedr. Vaxzevria® (tidligere COVID-19 Vaccine AstraZeneca®)

Lægemiddelstyrelsen fortæller, at sikkerhedssignalet vedrørende VITT og Vaxzevria® er bekræftet af EMA, der finder en sammenhæng plausibel. Der er på baggrund af 4 rapporter (1 i registreringsstudiet, 3 post-

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Danmark

T +45 72 22 74 00
E sst@sst.dk
www.sst.dk

marketing i USA) om VITT-lignende tilfælde i forbindelse med Janssen vaccinen indledt en signalprocedure i PRAC.

Sundhedsstyrelsen fortæller, at overvejelserne om Vaxzevria®s rolle i vaccinationsprogrammet i Danmark nærmer sig sin afslutning. Der forventes udmelding senere på ugen.

Punkt 3. Faglige perspektiver

Mødedeltagerne orienterer om den fortsatte udvikling, herunder igangsatte kliniske, laboratoriemæssige og epidemiologiske undersøgelser i Danmark og udlandet samt foreløbige erkendelser, behov for yderligere analyser, forslag til myndighedsindsatser m.v.

- Kliniske spor: Status på resultater hidtil

Der er udarbejdet et udkast til opdatering af flowchartet til håndtering af VITT målrettet sundhedspersonale i Danmark. Særligt er der indført terminologien VITT og skærpet hvilke symptomer og kliniske tegn der skal være tilstede for at mistanken om VITT bibeholdes ved en given patient. Derudover er tidsintervallet for forudgående vaccination udvidet så det nu er inden for 3 til 30 dage efter COVID-19-vaccination. Dette er i overensstemmelse med den lignende vejledning fra MHRA i Storbritannien. Herudover er der skærpet hvilke akutte prøver der skal tages og hvilke punkter en klinisk undersøgelse af patienten skal omfatte for at patienten er vurderet tilstrækkeligt. Den akutte behandling er også opdateret og omfatter nu primært brug af immunoglobulin OG tromboseprofylakse med Fondaparinux ELLER terapeutisk antikoagulation med Fondaparinux (ved bekræftet trombose). Overordnet opfordres til at den behandlende læge lægger en plan i tæt samarbejde med den regionale koagulations- eller blødningsrådgivning.

Det nævnes, at man måske kan gøre mere tydeligt i flowchartet, at Fondaparinux ikke er førstevalgspræparat ved mistanke om venøse blodpropper på "almindelige" steder og af "almindelige" årsager, såsom dyb venetrombose eller lungeemboli.

Det nævnes, at man kan overveje at tilføje førstegangs generaliseret krampetilfælde som et tegn der skal give anledning til mistanke om bivirkning til vaccination. Det nævnes desuden at vaskulær MR-scanning har nogle fordele i forhold til vaskulær CT-scanning, som flowchartet anbefaler. Det drøftes at der er en afvejning i forhold til tilgængelige analyser bredt set på akutmodtageafdelingerne i Danmark og at man indtil videre er landet på at skrive CT-scanninger. I de konkrete tilfælde vil udredningen dog ske i samarbejde med koagulations- eller blødningscenter, hvorfor man har tiltro til, at den mest optimale løsning i situationen vil findes.

In vitro studiet med tilsætning af vaccine til blodplader afventer endelig godkendelse fra Videnskabetisk Komité men forventer at gå i gang i slutningen af denne uge.

- ENFORCE: Status på resultater hidtil samt orientering om ny delprotokol i ENFORCE

Resultater fra blodprøver på i alt 80 personer (55 vaccineret med Vaxzevria®, 25 vaccineret med Comirnaty®) viser, at vaccination med Vaxzevria® giver anledning til en smule trombocytaktivering. Der afventes prøver fra personerne inden vaccination samt prøver fra personer der ikke har modtaget vaccination.

- Farmakoepidemiologiske spor: Repræsentanter for forskningsmiljøerne i ekspertgruppen orienterer om status på studier hidtil. Statens Serum Institut orienterer om status på studier hidtil.

Manuskriptet fra det dansk-norske registerstudie er indsendt til et tidsskrift. Der er givet tilladelse fra tidsskriftet til at citere tal fra abstract. I absolutte tal findes et estimat på 2,5 tilfælde pr 100.000 inden for 28 dage efter vaccination med Vaxzevria® for centrale venetromboser, hvor vi ville forvente 0 tilfælde. Dette svarer til 1 tilfælde pr 40.000 Vaxzevria®-vaccinerede. For venøse tromboembolier er der fundet 11 tilfælde pr 100.000 Vaxzevria®-vaccinerede. Samme opsummering er givet til U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases dd samt snarligt til WHO.

Statens Serum Institut har to studier på vej til publikation. Ét vedr. frontlinjepersonale, hvor data fra sundhedspersonale vaccinerede med Vaxzevria® er sammenlignet med data fra sundhedspersonale vaccineret med Comirnaty®. Overordnet viser resultaterne en øget hyppighed af venøse tromboembolier ved Vaxzevria® samt tendens til lavt antal blodplader, hvilket ikke ses i gruppen, der er vaccineret med Comirnaty®. Derudover har Statens Serum Institut deltaget i et dansk-norsk samarbejde om data, hvor der er fundet et lignende billede med sammenhæng med venøse tromboembolier samt forekomst af lavt antal blodplader.

Det bemærkes, at studiepopulationerne fortsat ikke er store. Således kan det ikke blankt afvises, at der kunne være et bivirkningssignal ved Comirnaty®, men der er ikke observeret et bivirkningssignal for Comirnaty® ved samme studiedesign, hvor Vaxzevria® giver udslag i bivirkningssignal.

Afrunding af Vaxzevria®:

Samlet set finder Sundhedsstyrelsen ikke, at fordelene ved vaccination med Vaxzevria® overstiger ulemper i den aktuelle kontekst i Danmark.

Det væsentligste grundlag for denne vurdering er, at risiko for alvorlig sygdom og død som følge af bivirkninger ved vaccination med Vaxzevria® forventes at være uacceptabelt høj set i forhold til forebyggelse af alvorlig sygdom og død som følge af COVID-19-vaccination med Vaxzevria® givet det nuværende smittetryk, epidemikontrol og vaccineudrulningskadence.

Det kommenteres, at det er nødvendigt med en grundig kommunikationsindsats mhp. at nævne, at Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen ikke er uenige med EMA. Derudover at det er ønskværdigt, om Sundhedsstyrelsen ser på hvad der skal ske med de personer, der har fået 1. dosis med Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen er opmærksomme herpå. Det bliver taget op til intern faglig drøftelse, og Sundhedsstyrelsen modtager gerne kommentarer og input fra gruppens medlemmer.

Punkt 4. Overvejelser vedr. sikkerhedsvurdering og –overvågning af øvrige COVID-19-vacciner og ekspertgruppens fremtidige form

Jf. Sundhedsstyrelsens orientering afrundes arbejdet med bivirkningssignaler ved Vaxzevria® umiddelbart efter dette møde. Dog foreligger et arbejde med fremtidige godkendte vacciner, først og fremmest COVID-19 Vaccine Janssen®. Sundhedsstyrelsen ønsker at drøfte med medlemmerne i ekspertgruppen, hvordan en fremtidig udformning af gruppen kunne være hensigtsmæssig mht. sammensætning, mødefrekvens og arbejdstilrettelæggelse.

Vedr. COVID-19 Vaccine Janssen®: I udgangspunktet er vaccinen veldokumenteret mht. effekt og sikkerhed. Men der er rejst et sikkerhedssignal i EMA. I FDAs godkendelsesmateriale er der beskrevet ét tilfælde i registreringsstudiet, der ligner VITT. I medierne er meldt om tre yderligere tilfælde i forbindelse med udrulningen i USA. Disse fire tilfælde indgår i signalproceduren i EMA. Der kan evt. komme til at indgå flere tilfælde fra USA i signalproceduren og PRACs vurdering, hvis FDA får indmeldinger, som deles med EMA.

Det bliver nævnt, at man muligvis i regi af 'ENFORCE'-studiet kunne undersøge årsagssammenhængen nærmere, mht. antistofbinding til blodets blodpladefaktor 4 (platelet factor 4). Herudover arbejdes der på at kunne inkludere en ny kohorte af Janssen-vaccinerede i et substudie, hvor de vaccinerede inviteres ind og får taget prøver før vaccination, på dag 7 og dag 28.

Det bliver drøftet, om en mulighed kunne være at vente med at udrulle COVID-19 Vaccine Janssen® til maj måned, hvor man forventeligt har svar fra signalproceduren i EMA samt flere erfaringer fra USA.

Indtil videre er der indkaldt til et næste møde i denne kreds om en uge. Gruppens fokus i nærmeste fremtid vil fremadrettet være COVID-19 Vaccine Janssen®

Punkt 5. Næste møde

Næste møde er planlagt til 19. april 2021 kl.15.00 – 16.30

Punkt 6. Eventuelt

Sundhedsstyrelsen orienterer om, at der arbejdes på at planlægge et webinar i slutningen af april 2021 om VITT-bivirkningssignalet og konsekvenserne for brug af Vaxzevria® under hensyntagen til national vs. internatio-

nal epidemisituation. Der arbejdes på at etablere kontakt til flere centrale aktører mhp. deltagelse.