



Dato 03-05-2021

Sagsnr. 05-0601-1293

Vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark

Den 9. april 2021 indledte bivirkningskomiteen (PRAC) under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) en sikkerhedsprocedure vedr. COVID-19 Vaccine Janssen® på baggrund af rapporter fra USA om fire tilfælde af alvorlige blodpropper i kombination med lavt antal blodplader hos personer vaccineret med denne vaccine.

Den 13. april 2021 valgte den amerikanske lægemiddelmyndighed (Food and Drug Administration, FDA) i samarbejde med det amerikanske agentur for smitsomme sygdomme (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) at anbefale en pausering af den udrulning af COVID-19 Vaccine Janssen®, der var iværksat i USA den 27. februar 2021. Samtidig valgte producenten Johnson & Johnson at tilbageholde leverancer til EU-landene samt at anbefale de lande, der allerede havde modtaget leverancer, at undlade at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® indtil resultatet af EMA's sikkerhedsvurdering forelå. Danmark valgte som følge heraf at afvente ibrugtagning af vaccinen.

EMA udsendte den 20. april 2021 en foreløbig vurdering, hvor man fandt en sandsynlig sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og det VITT-syndrom (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia) med alvorlige blodpropper og blodpladeforstyrrelser, som også er set efter vaccination med Vaxzevria® (COVID-19 vaccine fra AstraZeneca).

Foreløbige vurderinger fra FDA og CDC, samt supplerende vurderinger fra EMA, blev udsendt den 23. april 2021, og er efterfølgende blevet gennemgået af Sundhedsstyrelsen, i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen, Statens Serum Institut og den faglige ekspertgruppe som rådgiver Sundhedsstyrelsen vedr. VITT og COVID-19 vacciner. Nærværende notat sammenfatter denne vurdering samt en gennemgang af både dansk og udenlandsk dokumentation vedrørende sikkerhedssignalet for COVID-19 Vaccine Janssen®.

For beskrivelse af rammerne for vaccinationsindsatsen samt Sundhedsstyrelsens og andre myndigheders roller i den forbindelse, henvises til Sundhedsstyrelsens notat af 13. april 2021¹, som også beskriver principperne for en bred massevaccination under en igangværende

¹ Sundhedsstyrelsen. 2021. Notat vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria® <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>

pandemi, som også gør sig gældende for nærværende overvejelser om fortsat udrulning af COVID-19 Vaccine Janssen®.

Vacciner baseret på adenovirusvektor-teknologi

COVID-19 Vaccine Janssen® er baseret på en teknologi, hvor der bruges en virus som er modificeret så den ikke kan replikere (formere sig) i menneskekroppen. Den modificerede virus, kaldet en virus vektorer af typen adenovirus (forkølelsesvirus) der kan siges at fungere som en transportbeholder for det aktive stof (DNA) i vaccinen, således at dette kan transporteres ind i kroppens celler hos den vaccinerede. I kroppens celler fungerer DNA som en kodestrimmel, der koder for dannelse af et protein, der ligner 'spike-proteinet' på overfladen af SARS-CoV-2 (DNA). Det, af kroppen, dannede spike-protein stimulerer kroppens immunforsvar til at danne antistoffer og immunceller.

COVID-19 Vaccine Janssen® anvender således samme teknologiske platform som Vaxzevria® og den russiske Sputnik V vaccine. Der er dog den væsentligste forskel, at Vaxzevria® anvender en modificeret adenovirus, der normalt kan smitte chimpanser men ikke mennesker, mens COVID-19 Vaccine Janssen® i stedet anvender en modificeret adenovirus, der normalt kan smitte mennesker (såkaldt human adenovirus, type 26). Begge adenovirus er dog modificeret, så de ikke er smittefarlige. Derudover omfatter vaccination med Vaxzevria® et 2-dosis regime, givet med 4-12 ugers mellemrum, mens COVID-19 Vaccine Janssen® benytter 1-dosis regime.

Den 14. april 2021 besluttede Sundhedsstyrelsen at fortsætte udrulningen af COVID-19 vaccination i Danmark uden Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsens beslutningsgrundlag er sammenfattet i notat af 13. april 2021, hvortil der henvises².

Ekspertgruppe

Til at vurdere bivirkningssignaler i relation til COVID-19 Vaccine Janssen® samt både dansk og udenlandsk dokumentation har Sundhedsstyrelsen rådført sig med den faglige ekspertgruppe, som blev nedsat i forbindelse med den indledende undersøgelse af det alvorlige bivirkningssignal fra Vaxzevria®¹.

Der har været afholdt 6 møder i ekspertgruppen, heraf ét møde, d. 26. april 2021, med særligt fokus på COVID-19 Vaccine Janssen®, og flere møder er planlagt i nær fremtid. Referater af alle møderne i ekspertgruppen samt mødebilag er offentligt tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside³.

² Sundhedsstyrelsen. 2021. Notat vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria® <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>

³ Materiale vedr. Vaxzevria®-vaccinen fra AstraZeneca på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <https://www.sst.dk/da/corona/Vaccination-mod-COVID-19/Vaxzevria-vaccinen-fra-AstraZeneca>

Godkendelsesgrundlaget for COVID-19 Vaccine Janssen®

COVID-19 Vaccine Janssen® fik den 11. marts 2021 betinget godkendelse til markedsføring i EU⁴. Som grundlag for EMAs vurdering af effekt og sikkerhed indgik bl.a. et stort lodtrækningsforsøg (randomiseret studie) med blinding af forsøgsdeltagerne for, om de fik vaccine eller placebo. Studiet blev udført i USA, Sydafrika, Brasilien, Chile, Argentina, Colombia, Peru og Mexico (COV3001)⁵. I alt deltog ca. 44.300 personer over 18 år, hvoraf den ene halvdel fik en dosis COVID-19 Vaccine Janssen® og den anden halvdel fik placebo.

Studiet var designet således, at det primære mål for effekt blev målt som forebyggelse af moderat til svær eller kritisk COVID-19 opstået inden for 14 dage efter vaccination, og viste en overordnet effekt på ca. 66%. I studiet blev der set en numerisk (ikke statistisk signifikant) ubalance hvad angår tromboemboliske hændelser (blodpropper). I studiet fandt man blandt personer, der modtog COVID-19 Vaccine Janssen®, 11 tromboemboliske hændelser fordelt på 6 dybe venetrombose (blodprop i ben), 4 lungeembolier (blodprop i lunger) og 1 tilfælde af cerebral sinustrombose (blodprop i hjernens store fraførende blodkar), hvilket var flere end i placebogruppen, hvor der kun fandtes 4 tromboemboliske hændelser (2 dyb venetrombose, 1 lungeemboli, 1 tromboseret hæmoride).

Tilfældet med cerebral sinustrombose ramte en 25-årig mand, hvis sygdomsbillede efterfølgende er blevet undersøgt nærmere. Han havde samtidig trombocytopeni (lavt antal blodplader), og sinustrombosen var kompliceret af cerebral blødning (hjerneblødning). Senere analyser af nedfrosne blodplasma prøver fra manden har efterfølgende vist, at han var positiv for PF4 (en blodpladerelateret markør), der sammenholdt med de kliniske fund understøtter at der er tale om et tilfælde af VITT⁶. Der var således allerede på godkendelsestidspunktet et muligt sikkerhedssignal hvad angår tromboemboliske events for COVID-19 Vaccine Janssen®, hvilket også er adresseret i godkendelsesgrundlaget og anført i risikostyringsplanen (risk management plan) for vaccinen.

Sikkerhedssignalprocedurer indledes parallelt i EMA og FDA

Bivirkningskomiteen under Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA (PRAC) offentliggjorde den 9. april 2021, at de havde indledt en procedure for at vurdere et sikkerhedssignal vedrørende sjældne, men alvorlige blodpropper i kombination med lavt antal blodplader efter COVID-19 Vaccine Janssen®⁷. Dette var baseret på kendskab til i alt 4 tilfælde i USA (1 fra godkendelsesstudiet og 3 set post marketing). Bivirkningerne mindede om de tilfælde af

⁴ EMA anbefaling om godkendelse af COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>

⁵ Sadoff J et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. NEJM April 21, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>

⁶ ACIP møde 14. april 2021, præsentationer. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/02-COVID-Janssen-508.pdf>

⁷ Mødereferat PRAC 6.-9. april 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021>

VITT, som EMA den 7. april 2021 havde konkluderet kunne forbindes med brug af Vaxzevria®⁸, og omfattede blandt andet tilfælde af cerebral sinusvenetrombose og blødninger med samtidig lavt antal blodplader. COVID-19 Vaccine Janssen® var på det tidspunkt endnu ikke taget i brug i Europa, og var heller ikke leveret til Danmark endnu.

Den 13. april 2021 besluttede FDA i samarbejde med CDC at anbefale en pausering af brugen af COVID-19 Vaccine Janssen® i USA, mens myndighederne undersøgte vaccinenes sikkerhed⁹. Dette var baseret på kendskab på daværende tidspunkt til i alt 6 tilfælde af mulig VITT.

Samtidig valgte producenten Johnson & Johnson at anbefale en udskydning af udrulningen af COVID-19 Vaccine Janssen® i EU, indtil EMAs vurdering forelå¹⁰. Den første leverance af COVID-19 Vaccine Janssen® blev modtaget på Statens Serum Institut den 14. april 2021¹¹. Danmark (og flertallet af de øvrige EU-lande) modtog således først COVID-19 Vaccine Janssen® efter, at producenten havde anbefalet at udskyde udrulningen. Næsten alle EU-lande valgte at følge producentens anbefaling og udskyde udrulningen.

Sikkerhedssignalproceduren i EU

Den 20. april 2021 udsendte EMA en foreløbig konklusion vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen®, hvor de fandt en sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og VITT, og at bivirkningerne var af samme type som dem, der var set ved Vaxzevria®. Denne foreløbige konklusion byggede på kendskab til i alt 8 tilfælde af VITT. EMA fastholdt dog grundlaget for den betingede godkendelse til markedsføring i EU med en generel vurdering af, at fordelene ved vaccinen ift. bekæmpelse af COVID-19 overordnet kan opveje ulemperne, og at vaccinen derfor fortsat kunne bruges¹².

EMA konkluderede samtidig, at der ikke kunne peges på specifikke risikofaktorer som fx køn eller alder for at udvikle VITT efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. EMA understregede, at der var tale om en foreløbig vurdering. På grund af det meget tidlige tidspunkt i udrulningen af vaccine i USA med deraf følgende få registrerede tilfælde kunne det ikke

⁸ EMA forbinder sjældne, usædvanlige blodpropper kombineret med lavt antal blodplader med Vaxzevria®. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

⁹ FDA anbefaler pausering af COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>

¹⁰ Johnson & Johnson anbefaler udskydelse af udrulning af COVID-19 Vaccine Janssen® i EU. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-covid-19-vaccine>

¹¹ Statens Serum Institut. Pressemeddelelse. <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2021/sa-er-johnson-og-johnson-vaccinerne-i-hus>

¹² EMA konkluderer mulig sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og sjældne, alvorlige bivirkninger. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

med sikkerhed konkluderes, om den underliggende risiko for alvorlige bivirkninger var højere, sammenlignelig eller lavere end risikoen i forbindelse med Vaxzevria®¹³. EMA opdatere efterfølgende produktresumet for COVID-19 Vaccine Janssen®, således at det nu anfører risikoen for de sjældne, alvorlige bivirkninger¹⁴. Samme dag som EMA nåede sin foreløbige konklusion vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen® meddelte producenten Johnson & Johnson at man ville genoptage leverancerne af vaccinen i EU¹⁵.

Sikkerhedssignalproceduren i USA

Den 23. april 2021 blev der afholdt møde i Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), der rådgiver CDC og FDA i USA¹⁶. Her blev det fremlagt, at man havde identificeret i alt 15 tilfælde af VITT (benævnt Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS, i de amerikanske rapporter) efter at der siden februar i USA havde været givet i alt 7,98 millioner doser af COVID-19 Vaccine Janssen®. De 15 tilfælde af VITT var blevet identificeret gennem det amerikanske Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), der er et system til overvågning af bivirkninger ved vacciner gennem indrapportering fra læger og andet sundhedspersonale på tværs af USA. Vaccinen var blevet taget i brug i USA efter godkendelsen i FDA den 27. februar 2021, og tidspunkt for data cut-off i opgørelsen af bivirkninger var 21. april 2021.

ACIP lagde vægt på, at alle de gennem VAERS indrapporterede tilfælde af VITT efter markedsføring af COVID-19 Vaccine Janssen® var set hos kvinder. Medianalderen blandt de ramte var 37 år. Flertallet blev set i aldersgruppen 30-39 år (18-29 år (n=3); 30-39 år (n=7); 40-49 år (n=3); 50-64 år (n=2)).

Det blev også omtalt, at der i godkendelsesstudiet af COVID-19 Vaccine Janssen® var set det tidligere beskrevne tilfælde af VITT i en 25-årig mand, men dette tilfælde indgik ikke i ACIPs videre beregninger og risikovurderinger. Det blev dog også oplyst, at flere mulige tilfælde fortsat var under afklaring, herunder mistænkte tilfælde i mænd, ligesom risikvinduet siden sidste vaccination endnu ikke var lukket¹⁷.

Fordelt på 10-års intervaller blandt kvinder fandt ACIP, at risikorate for VITT var 5,2/1.000.000 vaccinerede (18-29 år), 11,8/1.000.000 vaccinerede (30-39 år), 4,3/1.000.000

¹³ EMA pressekonference 21. april 2021. https://www.youtube.com/watch?v=C9mY0_yz2io

¹⁴ EMA produktresumet COVID-19 Vaccine Janssen®, version 22. April 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_da.pdf

¹⁵ Johnson & Johnson anbefaler genoptagelse af COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-roll-out-to-resume-in-europe-following-european-medicines-agency-ema-review-ema-confirms-overall-benefit-risk-profile-remains-positive>

¹⁶ Planlagt møde i ACIP om COVID-19 Vaccine Janssen® sikkerhedssignalet. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>

¹⁷ Mødemateriale fra ACIP om COVID-19 Vaccine Janssen® sikkerhedssignalet. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-04-23.html>

vaccinerede (40-49 år) og 1,5/1.000.000 vaccinerede (50-64 år). Raterne er baseret på få observationer. For gruppen af kvinder i alderen 30-39 år svarer den observerede rate af VITT til en hyppighed på ca. 1 per 85.000 vaccinerede.

I den sikkerhedsprocedure jf. EMA-regulativ artikel 5(3), som blev afsluttet den 23. april 2021 vedr. Vaxzevria®, har EMA opdateret sine risikoestimer for VITT efter Vaxzevria®. Fordelt på 10-års intervaller (blandt både mænd og kvinder) fandt EMA, at risikoraten for VITT efter Vaxzevria® var 1,9/100.000 vaccinerede (20-29 år), 1,8/100.000 vaccinerede (30-39 år), 2,1/100.000 vaccinerede (40-49 år), 1,1/100.000 vaccinerede (50-59 år), 1/100.000 vaccinerede (60-69 år), 0,5/100.000 vaccinerede (70-79 år) og 0,4/100.000 vaccinerede (80+ år)¹⁸.

Raten for VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, som ACIP finder blandt kvinder i alderen 30-39 år (ca. 1/85.000) er altså lidt højere end den rate for VITT efter Vaxzevria®, som EMA finder i aldersgruppen 50-59 år (ca. 1/90.000 (mænd og kvinder)). Desuden ses, at EMAs opdaterede estimer for de yngre aldersgrupper (ca. 1/53.000 for 20-29 år (mænd og kvinder); ca. 1/56.000 (30-39 år (mænd og kvinder); ca. 1/48.000 (40-49 år (mænd og kvinder) nærmer sig det risikoestimat, der er fundet i det dansk-norske registerstudie af 280.000 personer vaccineret med Vaxzevria® på 1/40.000.

På mødet i ACIP blev det fremhævet, at vurderingen af balancen mellem fordele og ulemper ved COVID-19 Vaccine Janssen® skulle foretages i lyset af COVID-19 epidemiens udbredelse, og at der på tværs af USA var stor forskel på, hvor hårdt ramt forskellige delstater var af COVID-19 netop nu. ACIP fremhævede også, at COVID-19 Vaccine Janssen® er lettere at håndtere end mRNA-vaccinerne, og at enkelt dosis-regimet gjorde den attraktiv at bruge til målgrupper, hvor der i en amerikansk sammenhæng kan være betydelige barrierer for kontakt med sundhedsvæsenet, og som også allerede havde været blandt målgrupperne under ibrugtagningen af vaccinen, fx hjemløse, personer på lukkede bosteder, personer med langt til lægehjælp, personer bundet til eget hjem m.fl.

ACIP besluttede på mødet at anbefale, at COVID-19 Vaccine Janssen® skulle tages i brug i USA igen, men at produktinformationen skulle tilføjes oplysninger om risikoen for VITT, særligt blandt yngre kvinder¹⁹. Det blev anbefalet, at der blev gjort en indsats for at oplyse læger og øvrige sundhedsprofessionelle om tidlig diagnose og vigtigheden af korrekt behandling (som på flere måder adskiller sig grundlæggende fra behandlingen af ”almindelige” blodprop- per). Det blev også anbefalet, at der blev udarbejdet informationsmateriale til personer, der skulle vaccineres, som gjorde opmærksom på symptomerne ved VITT og understregede vigtigheden af at søge lægehjælp omgående, hvis sådanne symptomer skulle opstå.

¹⁸ EMA annex to Vaxzevria art. 5.3 – visual risk contextualization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf

¹⁹ FDA pressemeddelelse om, at COVID-19 Vaccine Janssen® tages i brug igen. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/fda-cdc-lift-vaccine-use.html>

De amerikanske myndigheder havde også undersøgt for rapporter om mulig VITT efter Comirnaty® (COVID-19 vaccinen fra Pfizer og BioNTech) og COVID-19 Vaccine Moderna® på baggrund af i alt ca. 180 millioner administrerede doser af disse to vacciner i USA. De fandt ingen tilfælde for Comirnaty®. For COVID-19 Vaccine Moderna® blev 3 tilfælde vurderet, men ingen af de 3 tilfælde havde samtidig trombocytopeni (lavt antal blodplader). De amerikanske myndigheder konkluderede, at VITT på nuværende tidspunkt ikke er set ved nogle af mRNA vaccinerne i USA. De amerikanske myndigheder vil fortsat overvåge sikkerheden af alle de godkendte vacciner mod COVID-19.

Adenovektorvirus som årsag til VITT

De europæiske og amerikanske lægemiddelmyndigheder har begge konkluderet, at der for COVID-19 Vaccine Janssen® er tale om bivirkninger i form af et specifikt syndrom, der nu benævnes VITT^{20,21} eller TTS^{22,23}. Det er samme bivirkningssyndrom, som er beskrevet for Vaxzevria®. De typiske blodpropper (tromboser) ved VITT omfatter – udover cerebrale sinusvenetromboser – også tromboser i de store vener i bughulen (splanknikus-venetrombose) og tromboser i arterierne. Samtidig ses lavt antal blodplader, og der kan ses komplicerende blødning.

På det foreliggende vidensgrundlag er det ikke muligt at udpege særlige risikofaktorer eller indikatorer for udvikling af det særlige sygdomsbillede med blodpropper i hjernens og tarmenes store blodkar kombineret med blodpladeforstyrrelser. Således er der hverken i amerikanske eller europæiske data vist øget forekomst hos VITT-ramte af risikofaktorer som f.eks. tidligere sygehistorie med blodpropper eller forbrug af særlige lægemidler som f.eks. kvindelige kønshormoner i form af p-piller m.v.

EMA har heller ikke fundet, at det med sikkerhed er muligt at afgrænse risikoen for VITT til bestemte aldersgrupper eller køn. Omvendt fremhævede de amerikanske lægemiddelmyndigheder, at indberetningerne via VAERS viste overhyppighed blandt kvinder (særligt yngre kvinder), og at der på tidspunktet for dataopgørelsen den 21. april ikke var bekræftede tilfælde blandt mænd, idet det dog bemærkes, at der var et velbeskrevet tilfælde hos en 25-årig mand i registreringsstudiet, og at der er tilfælde blandt mænd indberettet gennem VAERS, som er ved at blive vurderet.

²⁰ Greinacher A et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. NEJM 9. april 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>

²¹ Schultz NH et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-2 Vaccination. NEJM 9. april 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>

²² FDA og CDC anbefaler genoptagning af COVID-19 Vaccine Janssen. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough>

²³ EMA nyhed. AstraZeneca's COVID-19 vaccine – fordele og ulemper sat i kontekst. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>

Mulig underrapportering af bivirkninger

Et system som VAERS er afhængig af indrapporteringer fra læger for at kunne registrere og analysere mulige bivirkninger. I et sådant system kan der være tale om varierende grader af underrapportering²⁴. Selv i en situation som nu med global udrulning af COVID-19 vaccinerne, hvor opmærksomheden på bivirkninger er skærpet, er der indikationer på mulig underrapportering, og med forskelle mellem de forskellige overvågningssystemer.

Svær allergisk straks-reaktion (anafylaksi) er en velkendt sjælden bivirkning ved mRNA-vacciner. I USA havde man i januar 2021 på baggrund af ca. 10 millioner doser Comirnaty® og ca. 7,5 millioner doser COVID-19 Vaccine Moderna® registreret indberettede tilfælde af anafylaksi med en hyppighed svarende til 4,7 pr. million doser for Comirnaty® og på 2,5 pr. million doser for COVID-19 Vaccine Moderna®²⁵. I Danmark havde vi pr. 20. april 2021 indrapporterede bivirkninger med anafylaksi på baggrund af ca. 1,3 millioner doser Comirnaty® og ca. 117.000 doser COVID-19 Vaccine Moderna® med hyppigheder svarende til 20,8 pr. million doser for Comirnaty® og på 17,0 pr. million doser for COVID-19 Vaccine Moderna®^{26,27}.

Et videnskabeligt studie af VAERS, der så på indrapporteringer af anafylaksi og akut nervebetændelse efter andre vacciner for f.eks. influenza, HPV og pneumokokker fandt også tegn på betydelig underrapportering²⁸.

Baseret på ovenstående må der antages en vis underrapportering af alvorlige bivirkninger efter COVID-19 vaccination i USA sammenlignet med Danmark. Hvorvidt forskellene set ved anafylaksi kan overføres direkte til et syndrom som VITT, der modsat anafylaksi ikke forekommer i umiddelbar tilknytning til administration af vaccinen, men derimod typisk forekommer flere uger forskudt i forhold til administration af vaccinen er uvist. I den sammenhæng kan også nævnes, at det dansk-norske registerstudie af ca. 280.000 vaccinerede med Vaxzevria® tyder på, at indrapportering af tilfælde af VITT i Danmark og Norge ikke har været belastet af nogen betydelig underrapportering. Dertil kommer, at der kan være en forsinkelse i forhold til, hvornår bivirkningen er opstået, og til den er indrapporteret.

²⁴ Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. Clin Ther 1998;20 Suppl C:C40-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915089/>

²⁵ Shimabukuro TT et al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA March 16, 2021, vol 325;11. <https://jamanetwork.com/journals/jama/full-article/2776557>

²⁶ Lægemiddelstyrelsen. Status på behandlede indberetninger om formodede bivirkninger ved Comirnaty (Pfizer/BioNtech). 22. april 2021. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-comirnaty-pfizer-biontech/>

²⁷ Lægemiddelstyrelsen. Status på behandlede indberetninger om formodede bivirkninger ved COVID-19 Vaccine Moderna. 22. april 2021. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-covid-19-vaccine-moderna/>

²⁸ Miller ER et al. The reporting sensitivity of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for anaphylaxis and for Guillain-Barré syndrome. Vaccine 2020;38: 7458-7463. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20312548?via%3Dihub>

Sygdomsmekanismer og hyppighed af VITT

VITT er set udviklet fra dag 3 efter vaccination, typisk dog i uge 2 efter vaccination, og hos enkelte er det set op til 30 dage efter. Mekanismen menes at være relateret til autoimmun udvikling af antistoffer mod det såkaldte blodpladefaktor 4 (platelet factor-4, PF-4), der ses på blodpladernes overflade. Disse antistoffer kan udløse et fald i antallet af blodplader, aktivering af koagulationssystemet, dannelse af tromboser samt risiko for blødning. Den præcise sygdomsmekanisme er endnu ikke fuldt afdækket²⁹.

VITT-syndromet er meget sjældent. En estimeret forekomst af den vaccinerelaterede overhyppighed af cerebral venetrombose, der er en fremtrædende del af VITT-syndromet, i Danmark og Norge målt op til 28 dage efter vaccination med Vaxzevria® er ca. 2,5/100.000, med et 95% konfidensinterval på 0,9 – 5,2. Dette svarer til en rate på ca. 1 per 40.000 vaccinationer, og med en statistisk usikkerhed, der betyder, at sandheden med 95% sikkerhed er inden for intervallet ca. 1 per 20.000 og til ca. 1 per 110.000. Denne rate er fundet i et dansk-norsk registerstudie, der inkluderede i alt ca. 280.000 personer (fortrinsvis frontpersonale i sundhedssektoren under 65 år), som havde modtaget én dosis med Vaxzevria®³⁰. Medianalderen i studiepopulationen var 44 år, og 78% af personerne var kvinder.

COVID-19 Vaccine Janssen® har endnu ikke været taget i brug i Danmark, og først for ganske nylig er vaccinen blevet taget i brug i EU-lande. Der findes derfor ingen europæiske eller danske data for frekvensen af VITT som følge af vaccinen. EMA har dog konkluderet, at man på grund af de foreløbige data fra USA ikke på nuværende tidspunkt kan sige noget om en eventuel forskel i den reelle frekvens af VITT mellem Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®.

De amerikanske myndigheder fandt i deres opgørelse af 15 tilfælde af VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, at der blandt kvinder i aldersgruppen 30-39 år var en observeret frekvens på 11,8 per 1.000.000 svarende til ca. 1 per 85.000 vaccinationer. Denne forekomst er højere end EMAs generelle estimerede frekvens af VITT efter Vaxzevria® blandt 50-59 årige (ca. 1/90.000) men fortsat lavere end EMAs risikoestimer i de yngre aldersgrupper. Der må dog tages højde for mulig underrapportering i de amerikanske data. EMAs risikoestimer i de yngre aldersgrupper for Vaxzevria® nærmer sig efter den seneste opgørelse, som beskrevet tidligere, desuden estimeret på ca. 1/40.000 fundet i det dansk-norske registerstudie.

I de øvrige aldersgrupper af kvinder i USA var frekvensen lavere, men beregningerne bygger på et spinkelt grundlag. De amerikanske myndigheder tog desuden forbehold for, at flere mulige tilfælde af VITT fortsat var under afklaring, og at risikovinduet efter vaccination endnu ikke var lukket på tidspunktet for dataopgørelsen.

²⁹ Greinacher A et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Preprint. 20 april 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-440461/v1>

³⁰ Pottegård A et al. Scientific article under review. 2021.

På baggrund af de foreløbige amerikanske data er det svært med sikkerhed at sige, om VITT-risikoen hos mænd ved COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end hos kvinder. Det bemærkes i den forbindelse, at der fra registreringsstudiet er et tilfælde af VITT hos en mand, som ikke indgår i ACIPs opgørelse, og at det samtidig bemærkes at opgørelsen af VITT-tilfælde pågår, og at der blandt de endnu uafsluttede vurderinger også er mulige tilfælde hos mænd.

Dødeligheden i forbindelse med VITT er høj. EMA har anslået en dødelighed på ca. 20%, mens den dansk-norske erfaring er, at dødeligheden snarere er 40% eller højere, men de absolute tal er små. I alt er der set 7 tilfælde af VITT i Danmark og Norge efter Vaxzevria®, og i 4 tilfælde havde det dødelig udgang.

I de amerikanske data for COVID-19 Vaccine Janssen® blev der på tidspunktet for dataopgørelse blandt de 15 tilfælde observeret 3 dødsfald (20%), 7 der fortsat var indlagt (47%) (heraf 4 på intensiv afdeling (27%)) og 5 udskrevet til eget hjem (33%). Det vides endnu ikke med sikkerhed, om der er en vaccine-specifik forskel i VITT-raten mellem Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®. EMA har i deres foreløbige konklusion vurderet, at det ikke med sikkerhed er muligt at sige, om VITT-raten ved COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end VITT-raten ved Vaxzevria®.

Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med en række danske læger med koagulationsmedicinsk ekspertise udgivet anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af VITT³¹. Trods rettidig diagnose og korrekt behandling er VITT dog fortsat en alvorlig og ofte livstruende tilstand, der er vanskelig at behandle.

Reaktioner i europæiske lande

Endnu har ikke alle EU-lande offentliggjort anbefalinger vedrørende brug af COVID-19 Vaccine Janssen®. Følgende vides aktuelt:

Følgende lande anvender COVID-19 Vaccine Janssen® uden restriktioner til personer over 18 år:

Belgien, Bulgarien, Cypern, Grækenland, Holland, Island, Kroatien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Polen, Rumænien, Slovenien, Spanien, Tyskland, Tjekkiet, Østrig.

³¹ Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. håndtering af VITT. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Anbefalinger-vedrrende-diagnostik-og-behandling-af-patienter-med-mistnkt-VITT-efter-COVID19-vaccine.ashx?la=da&hash=1C6F0F9382DECACD98362BCCBFEE4E7BE801B5A0>

Følgende lande har besluttet en aldersbegrænsning for anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen®:

Frankrig

De franske sundhedsmyndigheder har besluttet, at COVID-19 Vaccine Janssen® skal anbefales til personer over 55 år³².

Irland

De irske sundhedsmyndigheder har besluttet, at COVID-19 Vaccine Janssen® skal anbefales til personer over 50 år³³. Yngre kan dog tilbydes vaccinen, hvis andre vacciner ikke er tilgængelige.

Italien

De italienske sundhedsmyndigheder har besluttet, at COVID-19 Vaccine Janssen® skal anbefales til personer over 60 år³⁴. Yngre kan dog tilbydes vaccinen, hvis andre vacciner ikke er tilgængelige.

Portugal

De portugisiske sundhedsmyndigheder har besluttet, at COVID-19 Vaccine Janssen® skal anbefales til personer over 50 år³⁵.

Følgende lande har besluttet foreløbig ikke at anvende COVID-19 Vaccine Janssen®:

Sverige

De svenske sundhedsmyndigheder har den 23. april 2021 besluttet, at COVID-19 Vaccine Janssen® ikke skal anbefales til personer under 65 år i Sverige. Imidlertid vil personer over 65 år i Sverige dog have nået at blive tilbudt andre vacciner, inden COVID-19 Vaccine Janssen® kan leveres i store mængder. Derfor har de svenske sundhedsmyndigheder besluttet foreløbigt at afvente med ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i det svenske vaccinationsprogram mod COVID-19³⁶.

³² Connexion France om COVID-19 Vaccine Janssen anbefalinger. <https://www.connexionfrance.com/French-news/Covid-France-Updates-Janssen-vaccine-for-over-55s-homage-for-victims>

³³ Irish Examiner om COVID-19 Vaccine Janssen. <https://www.irishexaminer.com/news/arid-40276043.html>

³⁴ The Local om COVID-19 Vaccine Janssen. <https://www.thelocal.it/20210421/italy-approves-jj-covid-vaccine-and-recommends-it-for-over-60s/>

³⁵ The Portugal News om COVID-19 Vaccine Janssen. <https://www.theportugalnews.com/news/2021-04-30/janssen-vaccine-now-recommended-for-over-50s/59649>

³⁶ Folkhälsomyndigheten afventer ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/april/beslut-om-att-avvakta-anvandning-av-janssens-vaccin-i-sverige/>

Følgende lande har endnu ikke besluttet, om COVID-19 Vaccine Janssen® skal anvendes og i givet fald under hvilke betingelser:

Estland, Finland, Norge, Slovakiet, Ungarn.

Konklusioner vedrørende VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®

Baseret på de foreløbige amerikanske opgørelser, vurderinger fra FDA og EMA samt drøftelser med hjemlige eksperter finder Sundhedsstyrelsen at der er en årsagssammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og VITT, og at der er tale om samme slags sjældne bivirkninger som er set efter Vaxzevria®.

På samme baggrund finder Sundhedsstyrelsen, at det ikke med sikkerhed er muligt at konkludere, om den underliggende risiko for VITT-lignende bivirkninger efter COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end risikoen i forbindelse med Vaxzevria®.

For yngre kvinder er det dog rimeligt at antage, at risikoen er sammenlignelig mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®. Det kan samtidig konkluderes, at mænd også kan udvikle VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, men på baggrund af de foreløbige amerikanske data er det svært med sikkerhed at sige om VITT-risikoen hos mænd ved COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end hos kvinder.

Baseret på mulig underrapportering i data fra USA har Sundhedsstyrelsen som begrundet ovenfor i den forbindelse størst tiltro til et risikoestimat for VITT efter Vaxzevria® på ca. 1 per 40.000, med et muligt spænd på mellem 1 per 20.000 og 1 per 110.000 vacciner, og finder samtidig at dette estimat er det bedste grundlag i en dansk kontekst for vurdering af risiko for VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, dog med forbehold for større usikkerhed for estimat hos mænd.

For at tage højde for usikkerheden vil der i følsomhedsanalyser beskrevet senere i dette notat blive anvendt antagede frekvenser af VITT på hhv. 1 per 20.000, 1 per 40.000 og 1 per 100.000. For yderligere at tage højde for en mulig lavere forekomst blandt mænd præsenteres også beregninger med en antaget frekvens af VITT alene blandt mænd på 1 per 200.000.

Forebyggelsespotentialer ved COVID-19 Vaccine Janssen®

Baseret på foreliggende dokumentation kan der antages en effekt af COVID-19 Vaccine Janssen® over for symptomatisk COVID-19 på ca. 66%, som opnås fra 14 dage efter vaccination. Effekten på forebyggelse af alvorlig, indlæggelseskrævende COVID-19 er formentlig højere på ca. 85% målt op til 28 dage efter vaccination³⁷.

³⁷ DOI: 10.1056/NEJMoa2101544

Forebyggelsespotentialer af vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® er på populationsniveau afhængig af den overordnede epidemikontrol, og skal derfor ses i sammenhæng med den forventede smitterisiko og sygdomsbyrde på det tidspunkt efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®, hvor det kan forventes, at der ses en effekt af vaccinationen i de tilbudte målgrupper. For COVID-19 Vaccine Janssen® vil der pba. dokumentationsgrundlaget kunne forventes fuld effekt på symptomatisk COVID-19 fra to uger efter vaccination, med en forventet endnu højere effekt ift. alvorlig sygdom fra fire uger efter vaccination.

Derudover bør overvejelser om befolkningens accept af et tilbud om vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® i den aktuelle situation også indgå, da det kan påvirke tilslutning og dermed tempo i opnåelse af vaccineinduceret immunitet.

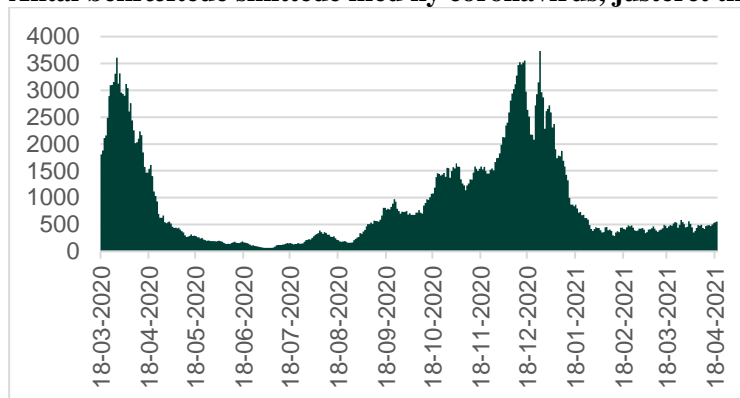
Status på den danske COVID-19 epidemi

Ultimo april 2021 har COVID-19 epidemien i Danmark på nationalt niveau været stabil siden slutningen af januar 2021. Aktuelt er incidensen af personer, der tester positiv for ny coronavirus, på ca. 80 per 100.000 personer per uge, hvilket dog skal ses i lyset af en ganske betydelig øget testkapacitet. Vurderet på både testkorrigeret incidens og kontakttal er der dog sikre tegn på stabil epidemi. Antallet af indlagte på sygehus er faldende, og der ses særligt, som følge af vaccineinduceret immunitet, et fald i antallet af ældre som indlægges, ligesom der kun ses få tilfælde af COVID-19 på plejehjem i Danmark.

Den mere smitsomme SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 er nu totalt dominerende i Danmark, hvorfor epidemien fremadrettet, sammenlignet med for et år siden, alt andet lige kræver et højere niveau af smitteforebyggende indsatser for at bevare kontrollen.

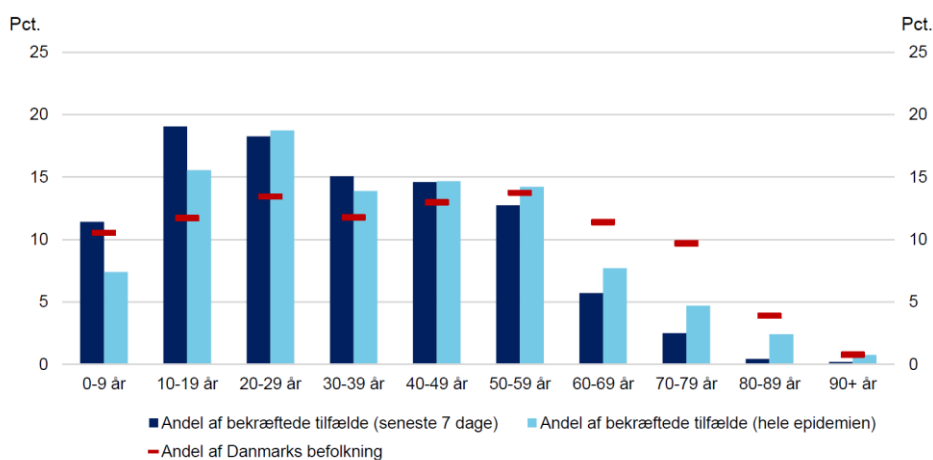
Sammenlignet med sommeren 2020 er der indført en lang række yderligere smitteforebyggende tiltag i Danmark, herunder brug af mundbind og en markant øget brug af screeningstest som understøttes af krav om coronapas. Dertil kommer at den øgede immunitet, herunder både den erhvervede immunitet efter infektion med ny coronavirus, samt den inducerede immunitet som følge af vaccination, løbende bidrager til øget flokimmunitet og bedre epidemikontrol. Endelig skal det fremhæves, at der i den danske befolkning fortsat er en meget høj tilid til myndighedsudmeldinger og efterlevelse af råd og anbefalinger.

Antal bekræftede smittede med ny coronavirus, justeret til en daglig testaktivitet på 100.000 test



Kilde: Statens Serum Institut: 22. april 2021

Aldersfordelingen blandt bekræftede tilfælde af ny coronavirus



Kilde: Statens Serum Institut: Dashboard, 22. april 2021³⁸

Øvrige forhold vedr. vurdering af epidemien og sygdomsbyrden i Danmark henvises til notat af 13. april 2021³⁹.

Ift. en vurdering af forebyggelsestab ved at undlade ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®, så er det nødvendigt at lave antagelser om graden af epidemikontrol og incidens fra ultimo maj 2021 og henover juni og juli 2021, svarende til de tidspunkter hvorfra der kan forventes et vist tab af effekt for målgrupper, der får forsinket vaccination i en periode, hvor COVID-19 Vaccine Janssen® kunne have givet immunitet hos grupper af vaccinerede.

Ud fra et meget konservativt estimat kan for nærværende formål antages en incidens i de angivne perioder på ca. 50 per 100.000 personer per uge der tester positiv for SARS-CoV-2. I den forbindelse lægger Sundhedsstyrelsens vægt på, at der alt andet lige må forventes en bety-

³⁸ Statens Serum Instituts COVID-19 dashboard – opdateres dagligt kl. 14: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>

³⁹ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>

delig sæsoneffekt, der ligesom for sommeren 2020 må forventes at slå igennem i de kommende måneder, særligt når vi går ind i juni og juli måned. Samtidigt vil øvrige tiltag, herunder erhvervet immunitet, vaccination, screeninger m.v., jf. ovenstående understøtte fortsat epidemikontrol.

Sygdomsbyrde

Antallet af sygehusindlagte, særligt antallet af indlagte på intensiv afdeling, er en meget sikker indikator for den reelle sygdomsbyrde ved COVID-19 dvs. hvor stor en del af befolkningen, der har alvorlig behandlingskrævende COVID-19 sygdom og som ønsker behandling.

Antal indlagte med SARS-CoV-2 opgøres automatisk ved træk på sundhedsregistre for både indlagte personer, og positive test indenfor 14 dage for indlæggelse. Antallet af ny-indlæggelser har siden udgangen af januar ligget stabilt på mellem 25-35 indlæggelser i døgnnet og er fra midten af april svagt faldende til nu ca. 20 pr. døgn.

Mange af de indlagte vil være indlagt på grund af COVID-19-sygdom. En mindre del, formentlig op mod én ud af ti, vil dog være indlagt af anden årsag end COVID-19, men være testet positiv ved screening forud for indlæggelse eller i 14 dage inden indlæggelse. Særligt for de yngre aldersgrupper, vil andelen der indlægges af anden årsag end COVID-19, udgøre en større andel.

Indlagte med SARS-CoV-2 1.februar 2021 - 23. april 2021

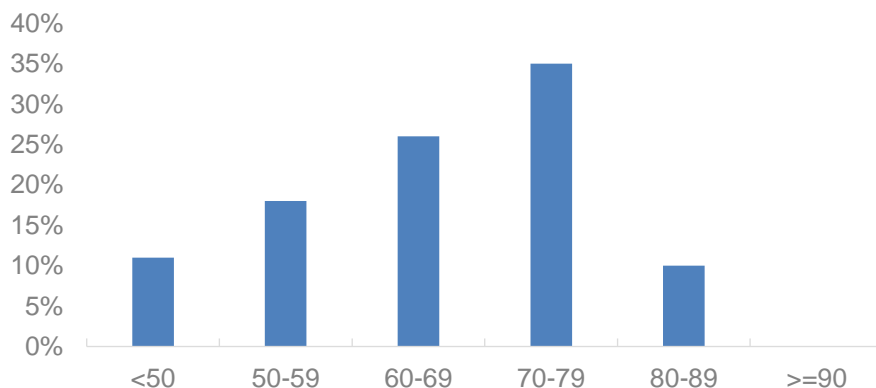
| Aldersgrupper | Mænd | | Kvinder | |
|---------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Antal positive | Indlagte (%) | Antal positive | Indlagte (%) |
| 18-24 år | 3251 | 30 (0,9) | 3107 | 55(1,8) |
| 25-29 år | 1989 | 42(2,1) | 1896 | 48(2,5) |
| 30-34 år | 1833 | 54(2,9) | 1838 | 66(3,6) |
| 35-39 år | 1734 | 59(3,4) | 1642 | 63(3,8) |
| 40-44 år | 1711 | 63(3,7) | 1687 | 66(3,9) |
| 45-49 år | 1702 | 119(7,0) | 1679 | 75(4,5) |
| 50-54 år | 1673 | 117(7,0) | 1515 | 98(6,5) |
| 55-59 år | 1493 | 135(9,0) | 1342 | 111(8,3) |
| 60-64 år | 1041 | 119(11,4) | 923 | 71(7,7) |
| 65-69 år | 614 | 103(16,8) | 519 | 73(14,1) |
| 70-74 år | 452 | 117(25,9) | 448 | 86(19,2) |
| 75-79 år | 368 | 133(36,1) | 360 | 105(29,2) |
| 80-84 år | 177 | 80(45,2) | 213 | 72(33,8) |
| 85+ år | 121 | 57(47,1) | 194 | 79(40,7) |
| Total | 18159 | 1228(6,8) | 17363 | 1068(6,2) |

Kilde: Statens Serum Institut, 23. april 2021

Så godt som alle, der indlægges på intensiv afdeling med SARS-CoV-2 må antages at være svært syge af COVID-19. Patienter med COVID-19, der indlægges på intensiv afdeling, har gennemsnitsalder 68 år, og de fleste patienter har forudgående og betydelige risikofaktorer, herunder hjertesygdom, lungesygdom eller svær overvægt. Opgjort over hele epidemien udgør patienter under 50 år kun 10% af alle indlæggelser på intensiv afdeling med COVID-19.

Aldersfordeling, patienter på intensiv afdeling med COVID-19

Hele epidemien



Kilde: Den Danske COVID-19 Intensiv Rapport per 22. april 2021

Opgjort over hele den danske epidemi er andelen af dødsfald blandt patienter indlagt på intensiv afdeling ca. 35% af de 60-69-årige, ca. 15% af de 50-59-årige dør, og ca. 5% af personer under 50 år. Fremadrettet forventes en betydelig effekt af vaccination på andelen af smittede, der bliver alvorligt syge og dør som følge af COVID-19.

Indlagte med SARS-CoV-2 på intensiv afdeling

Hele epidemien

| Aldersgrupper | Antal indlagte | Andel (%) |
|---------------|----------------|--------------|
| 16-19 år | 0 | 0,0% |
| 20-24 år | 5 | 0,4% |
| 25-29 år | 11 | 0,9% |
| 30-34 år | 8 | 0,7% |
| 35-39 år | 24 | 2,0% |
| 40-44 år | 24 | 2,0% |
| 45-49 år | 59 | 4,8% |
| 50-54 år | 93 | 7,6% |
| 55-59 år | 130 | 10,6% |
| 60-64 år | 140 | 11,4% |
| 65-69 år | 174 | 14,2% |
| 70-74 år | 226 | 18,4% |
| 75-79 år | 205 | 16,7% |
| 80-84 år | 99 | 8,1% |
| 85 + år | 27 | 2,2% |
| I alt | 1225 | 100 % |

Kilde: Baseret på bagvedliggende data fra Den Danske COVID-19 Intensiv Rapport

Der er yderligere en betydelig aldersgradient i antal døde 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, med meget få dødsfald blandt personer under 65 år.

For yderligere beskrivelse af overvejelser vedrørende sygdomsbyrden henvises til notat af 13. april 2021⁴⁰.

Konsekvenser for vaccinationsudrulningen

Der er fortsat god fremdrift i vaccinationsudrulningen i Danmark. Ved udgangen af uge 18 estimerer vi at runde 1,3 mio. personer, der har påbegyndt vaccination mod COVID-19, heraf har ca. 700.000 personer færdiggjort deres vaccinationsforløb⁴¹. Hen over sommeren er det forventningen at Danmark vil modtage et stort antal doser af COVID-19 Vaccine Janssen® (estimeret til 2,6 mio. doser i alt).

Nuværende status for vaccinationsudrulningen i Danmark er, at hovedparten i målgrupperne 1-8 allerede er færdigvaccineret og med høj dækning, fraset mindre undtagelser for målgruppe 4 og 5. For målgruppe 9 (65-74-årige) er næsten alle indkaldt, har booket tid eller er påbegyndt vaccination, hvorfor denne gruppe allerede er allokeret til at blive vaccineret med enten Comirnaty® eller COVID-19 Vaccine Moderna®.

Vaccinationsudrulningen står nu over for en ny fase i form af målgruppe 10 og dermed en høj-volumen massevaccination af borgere under 65 år. Da invitation til målgruppe 10 a allerede er påbegyndt i dele af landet, og da de store leverancer af COVID-19 Vaccine Janssen® først forventes senere, er en vurdering af forebyggelsestabet ved at undlade ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® primært relevant ift. målgrupperne 10 b – 10 d. Denne samlede målgruppe af personer på 16 til 59 år rummer omkring 2,8 mio. danskere.

Med afsæt i den nuværende kadence i udrulningen af vaccinationsprogrammet, er det derfor relevant at belyse de afledte konsekvenser i form af forskudte start- og sluttidspunkt for invitation til vaccination blandt personer under 60 år. Dette illustreres i bilag 1, som viser bud på vaccinationskalenderen inkl. vaccineforsyninger, med og uden ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®.

Hvis vaccinationsudrulningen i Danmark fortsættes uden brug af COVID-19 Vaccine Janssen®, vil konsekvensen være, at slutdatoen for den samlede udrolning udskydes med ca. fire uger. For målgruppe 10 b (55-59 år) og målgruppe 10 c (50-54 år) vil der være tale om en forsinkelse i omfanget af én uge. For målgruppe 10 d 1/ (16-19 år og 45-49 år) og 10 d 2/ (20-24 år og 40-44 år) er forsinkelsen i omfang af 1-2 uger. Endeligt vil den største forsinkelse ses blandt målgruppe 10 d 3/ (25-29 år og 35-39 år) og 10 d 4/ (30-34 år), hvor vaccinationsudrulningen forskydes med op til fire uger.

⁴⁰ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>

⁴¹ Baseret på antagelser om tilsvarende, tilgængelige vaccinedoser som de to forhenværende uger (uge 15 og 16).

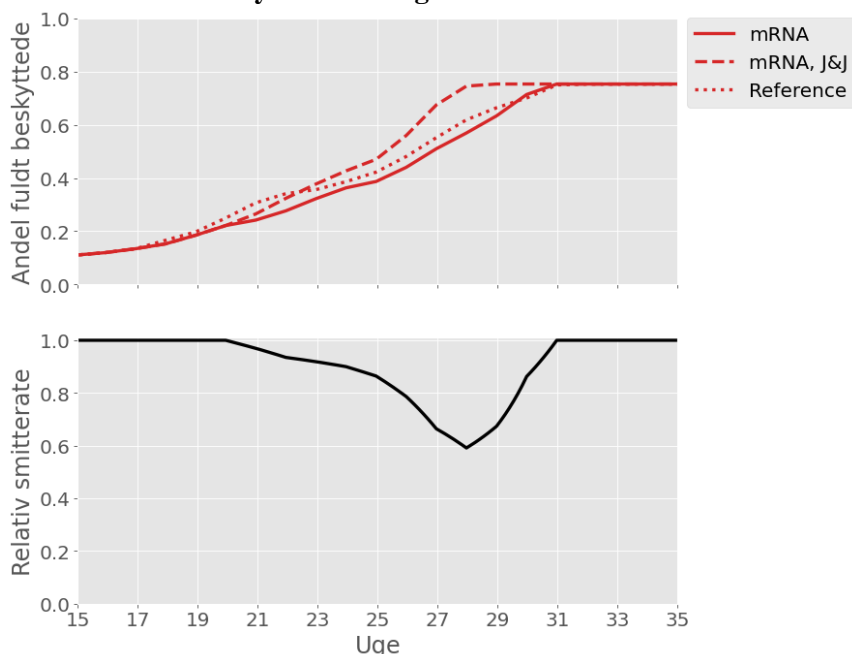
Uden ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® vil de ældste i aldersgruppen 50-59 år kunne forvente at modtage tilbud om vaccinationsforløb fra uge 21. En milepæl, hvor alle på 50 år eller ældre er blevet tilbudt et vaccinationsforløb, vil nås ved udgangen af uge 22. Til sammenligning vil personer mellem 16-49 år forventes at modtage tilbud om et vaccinationsforløb i perioden fra uge 23 til uge 29. Det forventes dermed, at alle danskere fra 16 år og op-efter har fået tilbudt et vaccinationsforløb mod COVID-19 med udgangen af uge 29, og at alle disse forventes færdigvaccinerede med udgangen af uge 33.

Med baggrund i den etablerede risiko for VITT ved COVID-19 Vaccine Janssen®, som er kendt for de fortrinsvist unge og raske personer der vil blive tilbudt vaccinen, må det dog antages, at der kan forventes en væsentligt nedsat tilslutning til COVID-19 Vaccine Janssen® som vil forsinke udrulningen, da mange af dem, som får tilbudt COVID-19 Vaccine Janssen®, kan vælge at udskyde vaccination til et senere tidspunkt, i håb om at få tilbudt en anden vaccine.

Matematisk modellering af dækning

Til brug for Sundhedsstyrelsens vurdering har Statens Serum Institut udarbejdet en simulering, der prædikerer forskellen i andelen af personer som er har fuld beskyttelse som følge af vaccination, i scenarier hhv. med og uden ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i det danske vaccinationsprogram. Af nedenstående figur ses det, at en beslutning om at fortsætte vaccinationsudrulningen uden COVID-19 Vaccine Janssen®, især vil have betydning for andelen af beskyttede personer i perioden fra uge 25-30, og den reelle effekt vil derfor være afhængig af smittetrykket i de uger. Til sammenligning var smittetrykket i samme periode i 2020 under 10 per 100.000, dog med forbehold for en lavere testaktivitet sidste år.

Forskel i andel beskyttede med og uden vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®*



*Figuren er baseret på vaccinationskalenderen per 20. april 2021

Tilslutning til vaccination

Danskernes adfærd og holdninger til epidemien og vaccination mod COVID-19 undersøges løbende gennem større, månedlige afrapporteringer, bl.a. gennem HOPE-projektet⁴².

Generelt viser forskning fra HOPE-projektet, at transparent kommunikation om vacciner øger tilliden til sundhedsmyndighederne, også når der åbent erkendes negative forhold ved vaccinerne⁴³. Ifølge HOPE-projektets seneste rapport om danskernes adfærd og holdninger til corona-epidemien fra april 2021⁴⁴ er tilliden til sundhedsmyndighederne steget siden seneste måling, hvilket blandt andet tilskrives den transparente kommunikation fra sundhedsmyndighedernes side under pausering i brugen af Vaxzevria® fra AstraZeneca, samt den efterfølgende beslutning om at fortsætte vaccinationsudrulningen uden vaccinen.

Danskernes tilslutning til vaccinationsprogrammet er fortsat høj. Villigheden til at blive vaccineret blandt personer der har fået tilbudt en vaccine, er på det højeste niveau i hele perioden, ifølge den seneste måling. Generelt ønsker 89% af danskerne at tage imod en vaccine, såfremt den anbefales af sundhedsmyndighederne⁴⁵.

Sammenlignet med slutningen af februar har der blot været et svagt fald på 2 procentpoint i vaccinationsvilligheden blandt dem der ikke har fået tilbudt en vaccine⁴⁶. Specifikt ift. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® er der dog foreløbige indikationer af fald i tilslutning ved brug af denne vaccine.

En nylig spørgeskemaundersøgelse viser, at ca. en tredjedel vil takke nej til vaccinen, en tredjedel er i tvivl og en tredjedel vil takke ja⁴⁷. En lav tilslutning til vaccination i bestemte målgrupper vil forsinke og forringe effekten i form af forebyggelse af hospitalsindlæggelser, alvorlig sygdom og død i disse målgrupper.

Muligt forebyggelsestab ved udrulning uden COVID-19 Vaccine Janssen®

Forebyggelsestab ved ikke at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® kan estimeres ud fra data for den aktuelle epidemi og sygdomsbyrde i Danmark.

⁴² HOPE-projektet, Aarhus og Københavns Universitet, [Hope Project \(hope-project.dk\)](https://hope-project.dk)

⁴³ Petersen et al, 2021, Transparent Communication About COVID-19 Vaccines Is Not Sufficient for Acceptance but It is Necessary for Trust, <https://psyarxiv.com/vx84n>.

⁴⁴ Rapporterne Danskernes Adfærd og Holdninger under corona-epidemien samt Danskernes Smitteforebyggende Adfærd: <https://hope-project.dk/#/reports>

⁴⁵ Petersen og Roepstorff, 2021. Danskernes Adfærd og Holdninger til corona-epidemien

⁴⁶ Petersen et al, 2021. Danskernes Smitteforebyggende Adfærd

⁴⁷ <https://finans.dk/politik/ECE12918025/naesten-hver-tredje-dansker-vil-sige-nej-til-johnsonvaccinen/?ctxref=ext>

I den fortsatte udrulning vil der være flere vacciner i spil til de kommende aldersbetingede målgrupper. Hvis prognoserne for fremtidig leverance af COVID-19 Vaccine Janssen® holder, vil følgende antal doser være tilgængelig for hver af de kommende målgrupper:

- målgruppe 10 a til 10 c (50-64 år):
75.000 doser pr. målgruppe
- målgruppe 10 d 1/ – 10 d 4/ (16-49 år):
250.000 doser pr. målgruppe

Forsinkelsen i tilbud om vaccination vil være skævt fordelt, hvis vaccinationsudrulningen fortsætter uden COVID-19 Vaccine Janssen®, således at:

- målgrupper 10 a – 10 c (50-64 år) skydes 1 uge
- målgrupper 10 d 1 (16-19 år + 45-49 år) skydes 1 uge
- målgruppe 10 d 2 (20-24 år + 40-44 år) skydes 2 uger
- målgrupper 10 d 3/-4/ (25-39 år) skydes 4 uger

Hvis der antages et smittetryk svarende til en incidens på 50 pr. 100.000 personer, der tester positiv for SARS-CoV-2, en risiko for indlæggelse for hver aldersgruppe, samt en risiko for indlæggelse på intensiv afdeling for hver aldersgruppe som angivet ovenfor, kan det ugentlige antal indlagte på sygehus, samt antal indlagte på intensiv afdeling ultimo maj, samt juni og juli 2021, estimeres for forskellige målgrupper.

Sammenholdt med antagelse om udskydelse af vaccinationstilbud for de respektive målgrupper, kan et evt. forebyggelsestab ved fortsat udrulning af vaccinationsindsatsen i Danmark uden COVID-19 Vaccine Janssen®, udregnes for de enkelte målgrupper.

Der gøres opmærksom på, at en incidens på 50 ud af 100.000 hen over sommeren 2021 er et meget konservativt estimat, forstået på den måde, at det er væsentligt højere end i den tilsvarende periode i 2020, også selvom der tages højde for en større testaktivitet. I den forbindelse lægger Sundhedsstyrelsen vægt på, at der alt andet lige må forventes en betydelig sæsoneffekt, der ligesom i 2020 må forventes at slå igennem i de kommende måneder, særligt når vi går ind i juni og juli måned. Samtidigt vil øvrige tiltag, herunder vaccination, screeninger m.v., jf. ovenstående understøtte fortsat epidemikontrol. Sundhedsstyrelsen har dog valgt dette høje konservative estimat for også at tage højde for mulig lokal eller national opblussen.

Nedenfor præsenteres en række beregninger for forebyggelsestab, hvis vaccinationsudrulningen fortsætter uden COVID-19 Vaccine Janssen®. Beregningerne sammenholdes herefter med risikoen for VITT i en given population, hvis de tilbydes vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®, baseret på følsomhedsanalyser med et spænd af frekvenser som beskrevet ovenfor, som illustrerer hvorledes mulig over- eller underestimering af VITT kan påvirke resultaterne. Beregninger for alle målgrupper, stratificeret for køn er opsummeret i bilag 2.

Analyser er for eksemplificeringens skyld præsenteret for to grupper af hhv. 30-34-årige kvinder og 55-59-årige mænd. Der tages udgangspunkt i estimering af hhv. VITT og indlæggelse på intensiv afdeling med COVID-19, da sidstnævnte – ligesom VITT – indebærer en betydelige sygelighed og dødelighed, og selv ved optimal behandling vil mange have betydelige senfølger. Selvom der er tale om to vidt forskellige tilstande tillader estimering dog et rimeligt sammenligningsgrundlag til vurdering af balancen mellem forebyggelsespotentiale og skadevirkninger.

Udover at der er indlagt følsomhedsanalyser for forskellige risikoestimer, og brugt et meget konservativt skøn for smittetryk over sommeren, så er der i de anførte beregninger heller ikke taget højde for de negative effekter en evt. ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® vil have på tilslutningen, både til denne og andre vacciner, samt evt. øget belastning af sundhedsvæsenet til udredning af vaccinerede personer med symptomer, der kan give mistanke om VITT. De anførte analyser er således vægtet i favør af ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®.

Kvinder på 30-34 år

En gruppe af kvinder mellem 30 og 34 år repræsenterer en målgruppe for hvem en fortsættelse af vaccinationsudrulningen uden COVID-19 Vaccine Janssen®, kan betyde størst forsinkelse ift., hvornår de tilbydes vaccination. Samtidig kan det være rimeligt at antage en mulig større risiko for VITT i denne aldersgruppe, som derfor kan repræsentere et 'worst case'-scenario for ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i en dansk kontekst.

Gruppen af 30-34-årige forventes at blive tilbudt vaccination henover juni og juli 2021, og der må derfor forventes et forebyggelsestab ved mangel af vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® målt på forekomst af alvorlig COVID-19 sygdom i denne gruppe ca. 4 uger derefter.

Med udgangspunkt i 125.000 kvinder på 30-34 år, hvilket svarer til halvdelen af de doser af COVID-19 Vaccine Janssen®, der forventes leveret på tidpunkt for opstart af denne målgruppe, og med en uge-incidens på 50 per 100.000 vil ca. 250 af disse kvinder teste positiv for SARS-CoV-2 over en fire ugers forsinkelsesperiode. Heraf vil ca. 8-9 kvinder blive indlagt på sygehus, hvoraf ingen kan forventes indlagt på en intensiv afdeling, da risikoen for dette med det angivne smittetryk vil være mindre end 1 pr. år.

Dette tal skal holdes op imod risikoen for VITT, som kan estimeres at ramme mellem 1 og 6 af de 125.000 kvinder på 30-34 år, der vaccineres med COVID-19 Vaccine Janssen®, i en følsomhedsanalyse med et risikoestimat på mellem 1 per 20.000 og 1 per 100.000.

Mænd på 55-59 år

En gruppe af mænd på 55-59 år repræsenterer en af de fortsat åbne målgrupper med højest potentiel COVID-19 sygdomsrisiko. Samtidig er det rimeligt i en følsomhedsanalyse at antage et

spænd med lavere risiko for VITT. Denne gruppe repræsenterer derfor et 'best case'-scenarie for fordelagtig ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i en dansk kontekst.

Gruppen af 55-59-årige forventes at blive tilbudt vaccination i midt maj 2021, og der må derfor forventes forebyggelsestab ved mangel af vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® målt på forekomst af alvorlig COVID-19 sygdom i denne gruppe ca. 4 uger derefter.

Med udgangspunkt i 37.500 mænd på 55-59 år, hvilket svarer til halvdelen af de doser af COVID-19 Vaccine Janssen® der forventes leveret på tidspunkt for opstart af denne målgruppe, og med en ugeincidens på 50/100.000 vil ca. 19 af disse mænd teste positiv for SARS-CoV-2 over en uges forsinkelse. Heraf vil ca. 2 mænd vil blive indlagt på sygehus, hvoraf ingen kan forventes indlagt på en intensiv afdeling, da risikoen for dette med det angivne smittetryk vil være ca. 0,18 mand pr. uge eller ca. 1 pr. 5 uger. Med en forebyggelseseffekt på 85% vil risikoen reduceres til ca. 1 pr. 20 uger.

Dette tal skal holdes op imod risikoen for VITT, som kan estimeres til mellem 0,19 og 0,38 ud af de 37.500 mænd på 55-59 år, der vaccineres med COVID-19 Vaccine Janssen®, i en følsomhedsanalyse med et risikoestimat på mellem 1 per 100.000 og 1 per 200.000.

Bredere samfundsmæssige konsekvenser

Det danske vaccinationsprogram er tilrettelagt sådan, at alder er den mest udslagsgivende faktor for, hvornår man bliver tilbudt vaccination mod COVID-19. Dette bunder i, at høj alder, uafhængigt af andre faktorer såsom komorbiditet, er den altoverskyggende risikofaktor for et alvorligt forløb med COVID-19.

En fortsættelse af vaccinationsprogrammet i Danmark uden brug af COVID-19 Vaccine Janssen® vil derfor særligt betyde forsinkelse for gruppen af 25-39-årige, hvor tilbud om vaccination vil forsinkes med op til 4 uger. Samtidig er det også en aldersgruppe, hvor forebyggelsepotentialet ift. sygdom og indlæggelse er lavt. Det er derfor rimeligt at inddrage bredere samfundsmæssige konsekvenser af hhv. ibrugtagning og forsinkelse af vaccinationsindsatsen.

Folkehelseinstituttet (FHI) og Helsedirektoratet i Norge har på opdrag af det norske Helse- og Omsorgsdepartement udarbejdet en rapport, der vurderer de bredere samfundsmæssige konsekvenser af forsinket vaccineudrulning, herunder for genåbning⁴⁸.

I arbejdet har de blandt andet foretaget overordnede samfundsøkonomiske vurderinger af gevinster og omkostninger ved at udelade Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®. På tidspunktet for udgivelsen af rapporten havde Norges myndigheder dog ikke taget stilling til

⁴⁸ Folkehelseinstituttet - *Svar på oppdrag 21 om gjenåpning og vaksiner*, 12. april 2021: https://www.fhi.no/contentassets/3596efb4a1064c9f9c7c9e3f68ec481f/svar-pa-oppdrag-21_sladdet.pdf

fortsat brug af Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen ®. Der er ikke foretaget en tilsvarende samfundsøkonomisk analyse i dansk regi, men det formodes, at der kan antages lignende forhold i Danmark som i Norge.

I rapporten beskrives nedenstående gevinster ved *ikke* at benytte Vaxzevria® og/eller COVID-19 Vaccine Janssen ®:

- Færre bivirkninger som følge af vaccination
- Bedre effekt af ”erstatningsvaccine”, da mRNA-vaccinerne som påtænkes at benyttes i stedet for AstraZeneca- og Janssen-vaccinerne er vist at beskytte bedre mod symptomatisk infektion og smittespredning end AstraZeneca-vaccinen, dog med forbehold for ufuldstændige data for Janssen-vaccinen.
- Højere tillid til vaccination i befolkningen. Der er risiko for at en anbefaling om at benytte Vaxzevria® og/eller COVID-19 Vaccine Janssen® vil reducere den generelle tillid til vaccinationsprogrammet og dermed også tilslutningen til andre vacciner. En anbefaling om at fortsætte uden brug af Vaxzevria® og/eller COVID-19 Vaccine Janssen ® kan derfor bidrage til at fastholde eller øge tilliden.

I rapporten beskrives omkostninger ved *ikke* at benytte Vaxzevria® og/eller COVID-19 Vaccine Janssen ® angivet i antal dødsfald, kvalitetsjusterede leveår (QALYs) og kroner.

- Dødsfald pga. COVID-19
- Tab af helbredsrelateret livskvalitet pga. COVID-19
- Sundhedstab for andre patientgrupper
- Værdiskabelse inden for sundhedsvæsenet bliver mindre
- Andre helbreds- og velfærdstab, eksempelvis øget psykisk belastning (ikke opgjort tal-fæstede tab). Her tænkes på langvarig ensomhed, isolation, tabt samvær med familie, venner og netværk, tabt læring, skadeligt hjemmemiljø, lediggang, bortfald af kulturelle oplevelser og restriktioner på bevægelsesfrihed. Børn, unge og alene boende er blandt dem, der kan være særligt udsatte i denne sammenhæng. Personer der i forvejen lider af angst, OCD og/eller depression er generelt mere sårbare over for øget psykisk belastning.

Det bemærkes i rapporten, at estimaterne er behæftet med betydelig usikkerhed og ikke kan anses som fuldt dækkende, da især forhold vedr. tab af sundhed, psykisk helbred og oplevet livskvalitet ikke kan kvantificeres aktuelt.

De danske borgeres trivsel har været hårdt ramt under pandemien og der observeres fortsat høje niveauer af ensomhed og stress, særligt blandt unge. Niveaueet i den seneste måling er således højere end under nedlukningen i foråret 2020, og de unge er også den gruppe som i størst udstrækning oplever, at de ikke kan blive ved at overholde restriktionerne meget længere.

Den kvalitative dataindsamling foretaget i HOPE-projektet indikerer desuden, at den forstående genåbning ikke i sig selv løser dette, idet der også kan være udfordringer med at skulle være social igen og bryde med den etablerede restriktive hverdag⁴⁹.

Derudover er der også et hensyn vedrørende muligheden for at ikke-vaccinerede personer i aldersgruppen 25-39 år kan deltage på lige fod med vaccinerede personer i genåbningen af samfundet, ved hjælp af et grønt coronapas. Et grønt coronapas som følge af en negativ test for ny coronavirus vil fortsat være muligt. Dette vil kræve at der opretholdes et let tilgængeligt testtilbud for denne gruppe.

Samlet vurdering og konklusion

På det foreliggende vidensgrundlag finder Sundhedsstyrelsen ud fra en samlet vurdering at forebyggelsestabet ved at fortsætte vaccinationsudrulningen uden COVID-19 Vaccine Janssen® i den aktuelle danske kontekst ikke opvejer risiko for mulige skadevirkninger i form af VITT hos de vaccinerede, som primært vil udgøres af yngre raske personer.

Sundhedsstyrelsen finder derfor, at COVID-19 massevaccinationsindsatsen i Danmark aktuelt bør fortsætte uden brug af COVID-19 Vaccine Janssen®, hvilket styrelsen samtidig vurderer vil sikre den største fortsatte tillid til vaccinationsindsatsen og dermed største dækning og immunitet på langt sigt. Det er vigtigt at understrege, at denne vurdering er baseret på den aktuelle kontekst i Danmark, herunder smittetryk, sygdomsbyrde, epidemikontrol og vaccineudrulning.

Sundhedsstyrelsen er enig i EMA's generelle vurdering af at fordele ved COVID-19 Vaccine Janssen® i bekæmpelse COVID-19 sygdom overordnet opvejer risikoen for bivirkninger. Sundhedsstyrelsen finder det er vigtigt at understrege, at denne afbalancering skal kvalificeres i en aktuell og national kontekst under hensyntagen til risiko for smitte og sygdom, erhvervet og induceret immunitet på populationsniveau, tilgængelighed til øvrige vacciner m.v. I en anden situation end den aktuelle ville Sundhedsstyrelsen ikke tøve med at anbefale anvendelsen af COVID-19 Vaccine Janssen®, i Danmark, hvorfor man bør bevare muligheden for at genoptage brugen hvis det bliver relevant, herunder hvis der fremkommer viden om vaccins sikkerhed som ændrer grundlaget for vurderingerne.

I de beskrevne analyser, der er forsøgt vægtet i favør af ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®, er der størst sikkerhed for estimat og mest ugunstig balance for at ibrugtage vaccinen for målgruppen af kvinder og for de alleryngste grupper af begge køn, hvor sidstnævnte kan bære de største sociale konsekvenser, men samtidig det mindste forebyggelsestab og dermed den mest ugunstige balance ift. skadevirkninger i form af VITT.

Generelt finder Sundhedsstyrelsen, at der er brug for mere viden og bedre data vedr. sikkerheden af COVID-19 Vaccine Janssen® for alle grupper, men særligt for mænd. Særligt er der

⁴⁹ Petersen et al, 2021 - Danskernes Adfærd og Holdninger under corona-epidemien:

behov for at få afdækket, om der er underliggende forskel i VITT-risiko mellem mænd og kvinder, og hvor stor den i givet fald er. Sundhedsstyrelsen vil derfor under fortsat følge området, herunder særligt løbende opgørelser fra USA og andre lande, der ud fra deres kontekst, vælger at bruge COVID-19 Vaccine Janssen® i deres vaccinationsprogrammer.

Sundhedsstyrelsen finder samtidig, at Danmark har en forpligtelse til at bidrage til, at der etableres ny og mere viden vedr. nye vaccineteknologier, herunder også vacciner baseret på adenovirusvektor-teknologien. Sundhedsstyrelsen finder på den baggrund, at mulighederne for at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark i protokolleret regi bør undersøges og om muligt understøttes, herunder mulighederne for at foretages såkaldte post-marketing fase 4 sikkerhedsstudier, hvor der kan frigives COVID-19 Vaccine Janssen® vacciner fra statsligt indkøb til brug i kliniske forsøg.

Sådanne kliniske forsøg forudsætter overholdelse af en række godkendelsesprocedurer og krav, herunder godkendelse fra National Videnskabsetisk komité (NVK). NVK har til formål at sikre, at sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter gennemføres videnskabsetisk forsvarligt, således at forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed mv. går forud for videnskabelige eller samfundsmæssige interesser i forbindelse med ny forskning. Der stilles bl.a. krav til, at der forud for igangsættelse af forskningsprojekter foreligger protokol, informeret samtykke fra deltagere mv.

Derudover er det vigtigt at understrege, at deltagelse i et sådant forskningsprojekt ikke udelukker deltagere fra et tilbud om standardbehandling. I dette tilfælde betyder det, at man ved deltagelse i protokolleret regi vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen®, ikke mister retten til at modtage tilbud om vaccination med en anbefalet vaccine mod COVID-19 i regi af den generelle vaccinationsudrulning.

Idet der ydermere vil være tale om et klinisk forsøg, hvor lægemidler gives til mennesker, vil et protokolleret studie også skulle godkendes af Lægemiddelstyrelsen. De krav til kliniske forsøg, som et protokolleret studie af COVID-19 Vaccine Janssen® vil skulle overholde, for at kunne opnå Lægemiddelstyrelsens godkendelse, er beskrevet i Vejledning til ansøgning om tilladelse til kliniske forsøg med lægemidler på mennesker⁵⁰.

Det er vigtigt at understrege, at ovenstående vurdering vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen® er baseret på den aktuelle kontekst i Danmark, herunder smittetryk, sygdomsbyrde, epidemikontrol, erhvervet og induceret immunitet, tilgængelighed til andre vacciner mv. I en anden situation end den aktuelle ville Sundhedsstyrelsen kunne vælge at anbefale anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark, hvorfor man bør bevare muligheden for at genoptage brugen, hvis det bliver relevant.

⁵⁰ Lægemiddelstyrelsen. Kliniske Forsøg. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kliniske-forsog/ansoegning-om-kliniske-laegemiddelforsog-med-mennesker/ansoegning-om-nye-kliniske-laegemiddelforsog/>

Sundhedsstyrelsens finder samtidig, at Danmark har et globalt ansvar for at understøtte, at der genereres mere viden vedrørende adenovirusvektor-teknologien, herunder COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®, og sammenhængen med vaccinerelaterede komplikationer. Dette ansvar følger af, at andre lande i verden står i en anden kontekst, hvor sygdomsbyrden, epidemikontrollen, udbud af vacciner mv. tilsiger, at man på det kraftigste vil anbefale anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® til befolkningen. Danmark har her en helt særlig mulighed for at bidrage ind i en global kontekst, da vores stærke forskningsmiljøer og de stramme krav til klinisk forskning gør, at COVID-19 Vaccine Janssen® kan tages i brug under kontrollerede forhold.

Sundhedsstyrelsen finder endeligt, at man også fremadrettet, både i global og dansk kontekst, bør bevare muligheden for at kunne ibrugtage godkendte og sikre vacciner inden for forskellige teknologiske platforme, for bl.a. at sikre robusthed ved nye forhold ved andre vacciner, herunder nye erkendte bivirkninger, bristende langtidsimmunitet eller immunitet overfor nye virusvarianter m.v. Der er således fortsat behov for at understøtte brug og vidensopsamling vedr. mere end én vaccineteknologi.

Bilag 1 - Vaccinationskalender illustreret med og uden brug af COVID-19 Janssen ®

Vaccinationskalender, 3. maj 2021*

Vaccineforsyninger og vaccinationsforløb



MED J&J

| Totale doser pr. måned** | | 45.825 | 226.905 | | | | 387.360 | | | | 698.130 | | | | 958.870 | | | | 2.046.600 | | | | 3.339.732 | | | | 2.898.921 | | | | | |
|--|--|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pfizer (leverede og planlagte mængder) ** | | 45.825 | 47.775 | 67.860 | 32.760 | 73.710 | 53.820 | 56.160 | 67.860 | 70.200 | 80.730 | 87.750 | 87.750 | 109.980 | 112.320 | 201.240 | 204.750 | 200.070 | 272.610 | 267.930 | 273.780 | 267.930 | 274.950 | 382.590 | 388.440 | 382.590 | 389.610 | 383.760 | | | | |
| Moderna (leverede og planlagte mængder) ** | | | 4.800 | | | | 19.200 | | 24.000 | | 32.400 | | 48.000 | | 34.800 | 22.800 | 22.600 | | 32.400 | 38.400 | 32.400 | 38.400 | 31.400 | | 38.400 | 32.300 | 44.400 | 36.900 | | | | |
| AstraZeneca (leverede mængder) ** | | | | | | | 24.000 | 26.400 | 50.400 | | 45.600 | 93.600 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Johnson & Johnson (planlagte mængder) ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 36.000 | | | | | | | | | | | | |
| Øvrige vacciner (forventede mængder) ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 74.084 | 74.084 | 74.084 | 74.084 | 74.084 | | 410.833 | 410.833 | 410.833 | 410.833 | 966.307 | 966.307 | 966.307 |

| Målgruppe*** | Antal personer | Dec. | Jan. | | | | Feb. | | | | Mar. | | | | | Apr. | | | | Maj | | | | Jun. | | | | Jul. | | | | | |
|---|----------------|------|------|---|---|---|------|---|---|---|------|----|----|----|----|------|----|----|----|-----|----|----|----|------|----|----|----|------|----|----|----|--|--|
| | | 53 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | | |
| 1. Borgere i plejebolig mv. | 42.764 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Borgere ≥ 65 år, som både modtager praktisk hjælp og personlig pleje | 59.011 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Borgere ≥ 85 år | 97.226 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Frontpersonale i sundheds-, ældre- og dele af socialektoren* | 440.504 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Udvalgte patienter med særligt øget risiko | 232.479 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. Udvalgte pårørende til personer med særligt øget risiko | 1.862 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. Borgere 80-84 år | 127.904 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. Borgere 75-79 år | 227.422 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. Borgere 65-74 år | 532.503 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 a/ Borgere: 60-64 år | 280.966 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 b/ Borgere: 55-59 år | 338.312 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 c/ Borgere: 50-54 år | 326.868 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 d 1/ Borgere: 16-19 år & 45-49 år | 592.432 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 d 2/ Borgere: 20-24 år & 40-44 år | 621.244 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 d 3/ Borgere: 25-29 år & 35-39 år | 633.095 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 d 4/ Borgere: 30-34 år | 323.614 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Kalenderen er en opdatering af versionen fra 14. april. Der er modtaget opdaterede leveranceplaner fra producenterne. Personer i gruppe 4, der var inviteret eller havde booket vaccinationsforløb med AstraZeneca, kan visiteres på ny til en anden vaccine efter skærpede kriterier. Øvrige personer tilbydes et vaccinationsforløb med sin aldersgruppe. De 38.400 doser fra Johnson & Johnson, som blev modtaget på Statens Serum Institut den 14. april er pt. lagt i karantæne grundet mistanke om krydskontaminering og fremgår derfor ikke af kalenderen.

**Der antages udflytelsesgrad på 113% for Pfizer, 105% for Moderna og 90% for øvrige vacciner. Vedr. Pfizer beregnes 5 doser pr. hætteglas i uge 52-1 og 6 fra uge 2 og frem. Planlagte leverancer for Pfizer og Moderna er angivet til uge 26, mens det for Johnson & Johnson er angivet til uge 18. Herefter er forventninger til leverancer baseret på Lægemiddelstyrelsens seneste estimater (inkl. optioner) fra alle producenter og forudsætter derfor, at alle vacciner godkendes til brug i EU. Tallene er fratrukket leverancer til Grønland og Færøerne. Der antages gennemsnitligt interval mellem 1. og 2. stik på 5 uger for Pfizer og Moderna, og Johnson & Johnson er kun ét stik. Når udflytningen når den sidste målgruppe kan det planlagte interval mellem 1. og 2. stik justeres til et kortere interval for at sikre større immunitet hurtigere.

***For beskrivelse af estimaterne for målgrupperne henvises til Sundhedsstyrelsens retningslinje af den 5. februar. Der er overlap mellem målgrupper således af f.eks. en person, der er tilbudt vaccination i gruppe 4, skal fratregkes i de rent aldersdefinerede grupper, f.eks. 9 eller 10. Summen af målgrupperne (1-10) overstiger derfor det reelle samlede antal personer. Generelt antages en tilslutning på 90% til første stik og 95% til andet stik.

***For alle grupper markeres tidspunkt for forventet afslutning af målgruppen med to sprøjter. Generelt antages, at de fleste følger Sundhedsstyrelsens anbefaling og bliver vaccineret hurtigt efter invitation. Men da tilbuddet ikke forældes, og da der i alle målgrupper kan komme nye til også efter afslutning (f.eks. nye beboere på plejehjem eller nydiagnostiserede med alvorlig sygdom), vil der for alle målgrupper være enkelte personer, som fortsat bliver tilbudt vaccination, også efter tidspunkt markeret med to sprøjter.

Bilag 2 - Beregning for forebyggelsestab samt estimerede VITT frekvenser

Beregning af forebyggelsestab samt estimerede VITT frekvenser, alle målgrupper

| Alle | | | | | | | | | |
|---|------------------|---|---------------------------------------|--|--|--|---|-------------------|--------------------|
| Målgruppe | Doser (alle) | Forventet antal tilfælde af ny coronavirus ved incidens på 50 per 100.000 | Forventet antal indlæggelser, per uge | Forventet antal indlæggelser på intensiv afdeling, per uge | Forventet forsinkelse af hver målgruppe (antal uger) | Forventet forebyggede antal indlæggelser på intensiv afdeling ved effekt på 85%, per uge | Samlet forebyggelsestab ved forsinket vaccination | VITT 1 per 40.000 | VITT 1 per 100.000 |
| 10 A. Personer på 60-64 år | 75.000 | 37,5 | 3,58 | 0,41 | 1 | 0,35 | 0,35 | 1,88 | 0,75 |
| 10 B. Personer på 55-59 år | 75.000 | 37,5 | 3,24 | 0,34 | 1 | 0,29 | 0,29 | 1,88 | 0,75 |
| 10 C. Personer på 50-54 år | 75.000 | 37,5 | 2,53 | 0,19 | 1 | 0,16 | 0,16 | 1,88 | 0,75 |
| 10 D1. Personer på 16-19 år samt 45-49 år | 250.000 | 125 | 4,44 | 0,11 | 1 | 0,09 | 0,09 | 6,25 | 2,50 |
| 10 D2. Personer på 20-24 år samt 40-44 år | 250.000 | 125 | 3,22 | 0,04 | 2 | 0,03 | 0,07 | 6,25 | 2,50 |
| 10 D3. Personer på 25-29 år samt 35-39 år | 250.000 | 125 | 3,69 | 0,05 | 4 | 0,05 | 0,18 | 6,25 | 2,50 |
| 10 D4. Personer på 30-34 år | 250.000 | 125 | 4,06 | 0,03 | 4 | 0,02 | 0,10 | 6,25 | 2,50 |
| I alt | 1.225.000 | 612,5 | 24,76 | 1,17 | | | 1,24 | 30,63 | 12,25 |

Beregning af forebyggelsestab samt estimerede VITT frekvenser, blandt mænd

| Mænd | | | | | | | | | | |
|---|----------------|---|---------------------------------------|--|--|--|---|-------------------|--------------------|--------------------|
| Målgruppe - mænd | Doser | Forventet antal tilfælde af ny coronavirus ved incidens på 50 per 100.000 | Forventet antal indlæggelser, per uge | Forventet antal indlæggelser på intensiv afdeling, per uge | Forventet forsinkelse af hver målgruppe (antal uger) | Forventet forebyggede antal indlæggelser på intensiv afdeling ved effekt på 85%, per uge | Samlet forebyggelsestab ved forsinket vaccination | VITT 1 per 40.000 | VITT 1 per 100.000 | VITT 1 per 200.000 |
| 10 A. Personer på 60-64 år | 37.500 | 18,75 | 2,14 | 0,24 | 1 | 0,21 | 0,21 | 0,94 | 0,38 | 0,19 |
| 10 B. Personer på 55-59 år | 37.500 | 18,75 | 1,69 | 0,18 | 1 | 0,15 | 0,15 | 0,94 | 0,38 | 0,19 |
| 10 C. Personer på 50-54 år | 37.500 | 18,75 | 1,31 | 0,10 | 1 | 0,08 | 0,08 | 0,94 | 0,38 | 0,19 |
| 10 D1. Personer på 16-19 år samt 45-49 år | 125.000 | 62,50 | 2,47 | 0,06 | 1 | 0,05 | 0,05 | 3,13 | 1,25 | 0,63 |
| 10 D2. Personer på 20-24 år samt 40-44 år | 125.000 | 62,50 | 1,44 | 0,02 | 2 | 0,01 | 0,03 | 3,13 | 1,25 | 0,63 |
| 10 D3. Personer på 25-29 år samt 35-39 år | 125.000 | 62,50 | 1,72 | 0,02 | 4 | 0,02 | 0,08 | 3,13 | 1,25 | 0,63 |
| 10 D4. Personer på 30-34 år | 125.000 | 62,50 | 1,81 | 0,01 | 4 | 0,01 | 0,04 | 3,13 | 1,25 | 0,63 |
| I alt | 612.500 | 306,25 | 12,58 | 0,64 | | | 0,65 | 15,31 | 6,13 | 3,06 |

Beregning af forebyggelsestab samt estimerede VITT frekvenser, blandt kvinder

| Kvinder | | | | | | | | | | |
|---|----------------|---|---------------------------------------|--|--|--|---|-------------------|-------------------|--------------------|
| Målgruppe - kvinder | Doser | Forventet antal tilfælde af ny coronavirus ved incidens på 50 per 100.000 | Forventet antal indlæggelser, per uge | Forventet antal indlæggelser på intensiv afdeling, per uge | Forventet forsinkelse af hver målgruppe (antal uger) | Forventet forebyggede antal indlæggelser på intensiv afdeling ved effekt på 85%, per uge | Samlet forebyggelsestab ved forsinket vaccination | VITT 1 per 20.000 | VITT 1 per 40.000 | VITT 1 per 100.000 |
| 10 A. Personer på 60-64 år | 37.500 | 18,75 | 1,44 | 0,16 | 1 | 0,14 | 0,14 | 1,88 | 0,94 | 0,38 |
| 10 B. Personer på 55-59 år | 37.500 | 18,75 | 1,56 | 0,16 | 1 | 0,14 | 0,14 | 1,88 | 0,94 | 0,38 |
| 10 C. Personer på 50-54 år | 37.500 | 18,75 | 1,22 | 0,09 | 1 | 0,08 | 0,08 | 1,88 | 0,94 | 0,38 |
| 10 D1. Personer på 16-19 år samt 45-49 år | 125.000 | 62,50 | 1,97 | 0,05 | 1 | 0,04 | 0,04 | 6,25 | 3,13 | 1,25 |
| 10 D2. Personer på 20-24 år samt 40-44 år | 125.000 | 62,50 | 1,78 | 0,02 | 2 | 0,02 | 0,04 | 6,25 | 3,13 | 1,25 |
| 10 D3. Personer på 25-29 år samt 35-39 år | 125.000 | 62,50 | 1,97 | 0,03 | 4 | 0,02 | 0,10 | 6,25 | 3,13 | 1,25 |
| 10 D4. Personer på 30-34 år | 125.000 | 62,50 | 2,25 | 0,02 | 4 | 0,01 | 0,05 | 6,25 | 3,13 | 1,25 |
| I alt | 612.500 | 306,25 | 12,19 | 0,53 | | | 0,59 | 30,63 | 15,31 | 6,13 |