



Udnyttelse af overskydende COVID-19 vaccine i multidosis hætteglas

Sundhedsstyrelsen gennemgår i dette notat rammerne for udnyttelse af overskydende COVID-19 vaccine i multidosis hætteglas, hvor den overskydende mængde ikke udgør en fuld dosis.

1. Indhold i COVID-19 vaccine multidosis hætteglas

Vaccinerne mod COVID-19 leveres i multidosis hætteglas.

Multidosis hætteglassene med Comirnaty® (COVID-19 vaccinen fra Pfizer/BioNTech) indeholdt iht. produktresumeeet oprindeligt 5 doser vaccine á 0,3 mL, men efter en opdatering af produktresumeeet angives det nu, at multidosis hætteglassene indeholder 6 doser vaccine á 0,3 mL¹. Det samlede volumen efter opblanding i et multidosis hætteglas er 2,25 mL. Der kan altså under optimale forhold udtages op til 7 fulde doser vaccine af hvert multidosis hætteglas.

Multidosis hætteglassene med COVID-19 Vaccine Moderna® (COVID-19 vaccinen fra Moderna) indeholder iht. produktresumeeet 10 doser vaccine á 0,5 mL². Det samlede volumen i et multidosis hætteglas er 6,3 mL. Der kan altså under optimale forhold udtages op til 12 fulde doser vaccine af hvert multidosis hætteglas.

2. Optimering af udnyttelse af indholdet i multidosis hætteglas

Med udgangspunkt i COVID-19 vaccinen fra Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) har Statens Serum Institut set på, hvordan man fagligt forsvarligt kan optimere udnyttelsen af volumen i multidosis hætteglassene. Statens Serum Institut har på den baggrund beskrevet og vurderet en optrækningsmetode, hvor man lader kanylen sidde i hætteglasset frem for at skifte den ved hvert optræk. Denne metode forudsætter, at der påsættes sterile kanyler straks efter, at vacci-

¹ Produktresumee Comirnaty, 5. maj 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_da.pdf

² Produktresumee COVID-19 Vaccine Moderna, 5. maj 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_da.pdf

nen er optrukket, og at optrækning af vaccinen sker under aseptiske forhold. Metoden er fagligt forsvarlig, og den kan implementeres som standardmetode i regionerne i forbindelse med denne vaccinationsindsats.

Vurderingen fra Statens Serum Institut og regionerne er, at det ved benyttelse af denne metode er muligt at udtrække 7 doser fra hovedparten af hætteglassene med Comirnaty®, og gennemsnittet er tæt på 7 doser.

3. Sundhedsstyrelsens off-label anbefalinger om udtagning og brug af ekstra fulde doser

Sundhedsstyrelsen har siden udgivelse af den første *Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19*³ anbefalet, at ekstra fulde doser kunne udtages fra multidosis hætteglassene, hvis muligt, og anvendes til vaccination af borgere på lige fod med de øvrige fulde doser i multidosis hætteglassene. Dette er anvendelse, der ligger ud over produktresumet, og der er derfor tale om off-label anvendelse.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at en høj udnyttelse ved brug af optimalt optræk (altså 7 doser for Comirnaty® og 12 doser for COVID-19 Vaccine Moderna®) overordnet er at foretrække, frem for blanding af restvaccine, der introducerer risici (jf. afsnit 4).

4. Den nuværende udnyttelsesgrad af COVID-19 vaccinerne

Blanding af restvaccine fra forskellige hætteglas vil kun være aktuelt, hvis det ikke lykkes at udtage fulde 7 doser (Comirnaty®) hhv. 12 doser (COVID-19 Vaccine Moderna®) fra hvert glas.

Erfaringer fra regionernes håndtering af Comirnaty® viser, at det er muligt at opnå en udnyttelsesgrad på 113 % af hætteglassene svarende til omkring 6,75 doser i gennemsnit – det betyder, at det i flertallet af tilfældene er muligt at få den 7. dosis ud af hætteglasset.

Tilsvarende statistik har ikke kunnet indhentes for COVID-19 Vaccine Moderna®, men Danmark har modtaget langt større leverancer af vaccinen fra Comirnaty® end af COVID-19 Vaccine Moderna®, og bidraget i form af ekstra opnået immunitet efter udnyttelse af ekstra doser Comirnaty® har derfor størst betydning.

Idet multidosis hætteglassene indeholder et overskud af vaccine, vil det som beskrevet ofte være muligt at udtage flere end de anbefalede doser pr. hætteglas. Hvis optræksproceduren optimeres, så der udtages 7 doser Comirnaty® i stedet for de 6 doser, der er angivet i produktresumet, vil det bevirke, at ikke alle multidosis hætteglas indeholder yderligere restvaccine, som kan bruges til at blande en dosis. Hvis der er udtaget det maksimale antal doser, skal eventuel overskydende vaccine derfor ikke anvendes yderligere. Blanding af restvaccine vil kun være aktuelt i situationer, hvor det ikke er lykkedes at udtage 7 fulde doser Comirnaty®

³ Sundhedsstyrelsens Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19. <https://www.sst.dk/da/Udgifter/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

fra et multidosis hætteglas. Tilsvarende vil gøre sig gældende for COVID-19 Vaccine Moderna®, hvor det kun vil være aktuelt at blande restvaccine, hvis det ikke er lykkedes at udtage 12 fulde doser fra et multidosis hætteglas.

5. Sundhedsstyrelsens vurdering af eventuel underdosering

Danske regioner har i notat fra 23. april 2021 (Regionernes erfaringer med optræksmetode) (se Bilag 1) redegjort for, at der er en lille variation mellem de optrukne doser på tiendedele til hundrededele af en milliliter. Nogle doser er således på mindre og andre på mere end de 0,3 mL, der anbefales for en dosis Comirnaty®.

Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna® er godkendt til brug i såkaldte *flat-dose* regimer. Det betyder, at doseringen er uafhængig af vægten af den person, der skal vaccineres. Det er altså samme dosis, der gives, uanset om pågældende person vejer f.eks. 60 kg eller 120 kg. Det vil sige, at det godkendte doseringsregime er fundet robust nok til, at justering for kropsvægt ikke er nødvendig.

Det vurderes, at den variation i indgivet volumen vaccine, der kan skyldes evt. residualvæske i dødvolumen i injektionskanylen, er af mindre betydning end den biologiske variation, som forskellen på de vaccinerede personer introducerer. Hvis der er en variation i volumen mellem hver dosis, så er den variation langt mindre end den biologiske variation mellem de personer, der vaccineres. Den biologiske variation er ikke fundet at have betydning i godkendelsesstudierne, og det er derfor, man kan give den samme dosis til alle, uanset vægt og øvrig biologisk variation. Det vurderes således usandsynligt, at udsving i dosis i størrelsesordenen tiendedele til hundrededele af en milliliter vil have klinisk betydning.

Desuden antages det, at vaccinerne i godkendelsesstudierne også har været håndteret under vilkår, som minder om dem på vaccinationscentrene, og det er altså under sådanne betingelser, at vaccinerne er påvist.

Det er Sundhedsstyrelsens samlede vurdering, at det ikke vil have klinisk betydning for effekten af vaccinen, hvis der måtte blive introduceret underdosering pga. væske i dødvolumen i injektionskanyle- og sprøjte under udtagning af en 7. dosis fra multidosis hætteglas Comirnaty® i de størrelsesorden, som notatet fra Danske Regioner dokumenterer.

6. Sundhedsstyrelsens overvejelser om udtagning og blanding af mindre end fulde doser

Sundhedsstyrelsen traf i forbindelse med udgivelse af den første *Retningslinje om håndtering af vaccination mod COVID-19* en beslutning om ikke at anbefale udtagning af delmængder af fulde doser fra multidosis hætteglassene med henblik på at blande restvaccine for at opnå en fuld dosis. Denne beslutning bygger på en række overvejelser:

Ukonserverede vacciner

De nuværende COVID-19 vacciner er ukonserverede, hvilket betyder, at det øger risikoen for mikrobiel kontamination, som tilsvarende vurderes at øges, hvis man blander flere hætteglas. Det er afgørende at forebygge kontamination, idet der er tale om injektion af et lægemiddel,

der skal være sterilt, når det injiceres.

Risiko for utilsigtet sammenblanding af vacciner fra forskellige batches

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at der er risiko for at blande vacciner fra forskellige batchnumre, hvilket har betydning for sporbarheden i tilfælde af uforudsete bivirkninger, hvilket er meget uhensigtsmæssigt, især for lægemidler, som er underlagt skærpet indberetningspligt som fx COVID-19 vaccinerne.

Risiko for utilsigtet sammenblanding af vacciner fra forskellige producenter

Optrækning fra flere hætteglas vil øge risikoen for forvekslinger og utilsigtede sammenblandinger af vacciner fra forskellige producenter. Af produktresuméerne fremgår, at vaccinerne ikke må blandes med andre lægemidler i samme sprøjte – således heller ikke med andre COVID-19 vacciner. Utilsigtet sammenblanding vil desuden medføre, at der gives en for lille dosis af hver af de respektive vacciner.

7. Dansk præcedens for blanding af lægemiddelrester fra multidosis hætteglas

For de dyre lægemidler mod Aldersrelateret Makula Degeneration (AMD), Eylea® og Lucentis®, er det etableret praksis på hospitalsapoteker, at der må samles en fuld dosis fra flere hætteglas, under forudsætning af, sprøjterne klargøres af apotekspersonale – altså af personer der netop er uddannet til at håndtere udtagning og klargøring af lægemidler:

Håndtering af hætteglas

Jf. produktresumeeet for begge lægemidler kan ét hætteglas benyttes til én behandling. Standard praksis er, at en sygeplejerske klargør sprøjten, dvs. trækker op fra hætteglasset. Det er dog muligt at dele et hætteglas med aflibercept, så hele volumen i hætteglasset benyttes, dvs. at der klargøres 3,1 sprøjter pr. hætteglas, så tre øjne kan behandles pr. hætteglas. Fagudvalget forventer, at det ligeledes vil være muligt at dele hætteglasset med ranibizumab. Det forventes at ranibizumab hætteglassene² kan deles, så der opnås 2,4 doser. For begge lægemidler medfører nævnte deling af hætteglas stadig, at der til hver behandling benyttes den fulde EMA-indikerede dosis. Denne praksis kræver dog, at sprøjterne klargøres af apotekspersonale. Det forventes, at alle regioner fremadrettet vil benytte denne praksis vedr. aflibercept. Fagudvalget forventer, at det ligeledes er muligt at implementere deling af ranibizumab hætteglas og at processen vil foregå på samme måde.⁴

8. Lægemiddelstyrelsens vurdering af mulig blanding af restvaccine

Lægemiddelstyrelsen har 25. februar 2021 i et svar på bidrag til folketingssspørgsmål SUU alm. del spm. 664 vedr. brug af vaccine-rester svaret følgende⁵:

⁴ Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til våd AMD. https://medicinraadet.dk/media/13tpp5le/baggrund_for_medicin%C3%A5dets_beh-vejl-_vedr-_1%C3%A6gemidler_til_v%C3%A5d_amd-vers-_1-2_adlegacy.pdf

⁵ Sundhedsudvalget (SUU) Alm. del, spørgsmål 664. <https://www.ft.dk/samling/20201/alm-del/SUU/spm/664/index.htm>

”Reglerne på lægemiddelområdet forhindrer ikke, at der under lægeligt ansvar trækkes vaccinerester op fra forskellige hætteglas, der indgives som en samlet dosis til en patient, men man skal være opmærksom på en række særlige faglige forhold, der taler imod en sådan praksis.

En optrækning i en sprøjte fra flere hætteglas kan betyde, at der anvendes hætteglas, der har været opbevaret eller håndteret forkert, hvilket kan påvirke stabiliteten af vaccinen, hvilket igen kan påvirke vaccinenes effekt. Processen med optrækning fra flere hætteglas, hvor nogle måske har stået ude i noget tid, kan også medføre en mikrobiel forurening, hvilket kan være kritisk, da der er tale om injektion af et lægemiddel, der skal være sterilt, når det injiceres. Det er også afgørende ikke at blande hætteglas fra forskellige fremstillingspartier (batcher) af den fremstillede vaccine, da dette vil gøre sporbarheden kompliceret. Sporbarhed er vigtig bl.a. i forhold til registrering af bivirkninger, men også i forhold til reklamation og behandling af mulige produktfejl ved vaccinen. Optrækning fra flere hætteglas vil desuden give en øget risiko for diverse menneskelige forvekslinger mellem vacciner, batchnumre, nye og gamle hætteglas med rester m.v.

Det er derfor ikke Lægemiddelstyrelsens faglige anbefaling, at man samler vaccinerester fra to eller eventuelt flere forskellige hætteglas med vaccine, da det indebærer både kendte og ukendte betydelige risici for patienten.”

Det er Sundhedsstyrelsens opfattelse, at Lægemiddelstyrelsen med dette svar bakkede op om Sundhedsstyrelsens beslutning om ikke at anbefale blanding af restvaccine.

9. Regionernes vurdering af procedurer vedr. mulig blanding af restvaccine

Danske Regioner har af notat den 29. april 2021 beskrevet de nærmere forudsætninger for blanding af restvaccine på vaccinationsstederne i regionerne (Bilag 2). Beskrivelsen indeholder en detaljeret gennemgang af proceduren omkring aseptisk fortynding af vacciner og optræk af vacciner i sprøjter, herunder forudsætning for at tømme hætteglas helt og trække evt. manglende volumen op fra næste hætteglas i serien.

10. Sundhedsstyrelsens samlede vurdering

Sundhedsstyrelsen har et ønske om, at *Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID* skal medvirke til at forebygge utilsigtede hændelser. Samtidig har Sundhedsstyrelsen et ønske om at maksimere udnyttelsen af COVID-19 vaccinerne.

Sundhedsstyrelsen har tidligere vurderet, at en off-label anbefaling om at udtage ekstra fulde doser af multidosis hætteglas er forsvarligt og kan bidrage til at maksimere udnyttelsen af vaccinerne. Det gælder også selvom COVID-19 vaccinerne håndteres af personer, der ikke har kompetencer svarende til apotekspersonale.

Sundhedsstyrelsen har i den hidtidige udrulning af COVID-19 vacciner vurderet, at det ikke kunne sikres, at det er personer med kompetencer svarende til apotekspersonale, der udtager vaccinedoser. Derfor vurderede Sundhedsstyrelsen, at risikoen for patientsikkerheden ved at lade andre faggrupper blande restvaccine var for stor. Dette skyldtes overvejelser om, at risiko for kontaminering og sammenblanding af restvaccine med henblik på at skabe ekstra doser

var for risikabel en procedure til en off-label anbefaling. I beslutningen blev både vægtet risikoen for kontaminering af ukonserverede vacciner, risikoen for sammenblanding af samme vaccintyper fra forskellige batches, og risikoen for sammenblanding af forskellige vaccintyper. Lægemiddelstyrelsen gav i et svar til Folketinget udtryk for, at man var enige med Sundhedsstyrelsen i denne vurdering.

På baggrund af data vedrørende udnyttelsesgraden af vaccinen fra Pfizer/BioNTech, hvor regionerne i gennemsnit kan udtage 6,75 doser pr. multidosis hætteglas (altså i flertallet af tilfældene kan udtage 7 doser, da blanding af restvaccine ikke blev anbefalet på tidspunktet for denne opgørelse), vurderer Sundhedsstyrelsen, at gevinsten ved at udnytte ekstra doser opnået ved at blande restvaccine vil være begrænset.

Imidlertid har Danske Regioner beskrevet tiltag for at skabe sikkerhed om procedurerne relateret til håndtering af COVID-19 vaccinerne. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at disse tiltag vil bidrage til at reducere risikoen for kontaminering, utilsigtet sammenblanding af batches og utilsigtet sammenblanding af forskellige vacciner. Det er yderligere Sundhedsstyrelsens vurdering, at vaccinationsstederne på nuværende tidspunkt i vaccinationsudrulningen har opnået en højere grad af fortrolighed med håndtering af COVID-19 vaccinerne end tidligere i vaccinationsprogrammet. Denne øgede fortrolighed antages også at bidrage til at forebygge utilsigtede hændelser og øge patientsikkerheden.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det fortsat skal tilstræbes at udtage flest muligt fulde doser af multidosis hætteglas. Hvis det lykkes at udtage 7 fulde doser (Comirnaty®) hhv. 12 fulde doser (COVID-19 Vaccine Moderna®) af multidosis hætteglassene, bør eventuelt overskydende vaccine ikke anvendes til at blande restvaccine mhp. at opnå en fuld dosis. Hvis det imidlertid kun er lykkedes at udtage 6 fulde doser (Comirnaty®) hhv. 11 fulde doser (COVID-19 Vaccine Moderna®) af multidosis hætteglassene, så kan den overskydende vaccine anvendes til at blande restvaccine til en fuld dosis. Imidlertid skal det tilstræbes, at der fortrinsvis udtages 7 hhv. 12 fulde doser af hvert multidosis hætteglas. Derfor kan den af Danske Regioner foreslåede praksis med at supplere restvaccine med udtag fra næste multidosis hætteglas i en serie ikke anbefales, da dette vil forhindre udtag af 7 hhv. 12 fulde doser af det næste glas. Hvis denne praksis blev anbefalet, ville det betyde, at fra det øjeblik det ikke lykkedes at udtage 7 hhv. 12 fulde doser vaccine, ville udtag en mindre supplerende mængde fra næste glas forhindre, at 7 hhv. 12 fulde doser vaccine kunne udtages fra dette. Med andre ord ville man introducere en praksis, der medførte, at hver 7. hhv. 12. vaccinedosis blev en blandingsdosis. Dette finder Sundhedsstyrelsen er u hensigtsmæssigt.

En praksis med at blande restvaccine forudsætter derfor som minimum:

- Blanding af restvaccine fra forskellige multidosis hætteglas bør kun finde sted på regionale vaccinationssteder, hvor der blandes og optrækkes mange vaccinedoser dagligt, og hvor der arbejdes struktureret og med styr på produktionslinjerne. Derudover bør blanding af restvaccine varetages af sundhedsfagligt uddannet personale med kompetencer svarende til sygehusapotekspersonale. Det er vaccinationsstedets ansvar at sikre dette.

- Vaccinationsstedet skal sikre, at personalet der optrækker og blander vacciner, er oplært i korrekt teknik mhp. at sikre korrekt optræk, håndtering og blanding og at forebygge kontaminering, utilsigtet blanding af batches og utilsigtet blanding af forskellige vacciner.
- Der må kun blandes vacciner af samme batchnr./lotnr. For vacciner af samme slags, med samme batchnr./lotnr. og med samme udtag fra køleskab/fortyndingstidspunkt gælder, at den resterende del af dosis må trækkes fra et separat multidosis hætteglas allokeret til dette (altså ikke er en del af serien af multidosis hætteglas), hvis sprøjten, efter hætteglasset i serien er helt tømt, ikke indeholder en hel dosis. Det separate multidosis hætteglas skal anvendes til at udtage manglende vaccine for at opnå fulde doser. Der må ikke anvendes samme kanyle til 2 forskellige multidosis hætteglas. Det skal sikres, at det separate multidosis hætteglas anvendes inden for holdbarhedsperioden. Der skal først udtages fulde doser fra det separat allokerede multidosis hætteglas, når/hvis det nærmer sig sit udløbstidspunkt (maksimal holdbarhed 6 timer efter anbrud).
- Der må maksimalt blandes vaccine fra 2 multidosis hætteglas (dels fra multidosis hætteglasset i serien og dels fra det separat allokerede multidosis hætteglas) for at opnå en fuld dosis vaccine. Når et nyt multidosis hætteglas i serien anbruges, skal det tilstræbes at udtage 7 hhv. 12 doser fra dette, og kun i tilfælde af, at dette ikke er muligt, skal der suppleres med vaccine fra det separat allokerede multidosis hætteglas. En dosis, som er blandet fra 2 forskellige multidosis hætteglas skal straks anvendes.

11. Konklusion

Sundhedsstyrelsen understreger i dette notat, at det altid bør være målet at udtage det maksimale antal doser fra et multidosis hætteglas (7 doser (Comirnaty®) hhv. 12 doser (COVID-19 Vaccine Moderna®)).

Sundhedsstyrelsen beskriver i dette notat proceduren for, hvordan man på forsvarlig vis kan udnytte restvaccine, hvis det kun er muligt at udtage 6 doser (Comirnaty®) hhv. 11 doser (COVID-19 Vaccine Moderna®) fra multidosis hætteglassene.

Det er i forbindelse med håndtering af COVID-19 vaccinerne generelt og i særdeleshed når der blandes restvaccine vigtigt at sikre, at kontaminering af vaccinerne undgås, da vaccinerne er ukonserverede.

Det er overordnet Sundhedsstyrelsen vurdering, at ovennævnte tiltag vil sikre patientsikkerheden (forebygge kontaminering og utilsigtet sammenblanding af batches og forskellige vacciner) samtidig med, at ønsket om maksimal udnyttelse af vaccinerne tilgodeses. Tiltagene vil sikre, at det fortsat prioriteres at udtage fulde doser vaccine fra samme multidosis hætteglas, samtidig med at der undtagelsesvis kan foretages blanding af restvaccine, hvis udtag af 7 hhv. 12 doser ikke har været mulig.