

Svar på oppdrag 21 – Om gjenåpning og vaksiner

12.04.2021

Oppdragstekst

Tiltakene vi nå har levd med i lengre tid under pandemien har en svært høy kostnad, både for den enkelte og for samfunnet totalt sett. Det er viktig at vi nå gjør de riktige valgene for å kunne gradvis gjenåpne samfunnet så raskt som mulig. Samtidig som vaksinasjon er et svært viktig virkemiddel for vurderinger rundt gjenåpning så er det viktig at vi holder på at vaksinasjon skal være frivillig. Vaksine mot covid-19 skal tilbys etter retningslinjer fra Folkehelseinstituttet etter forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram.

Alle koronavaksiner som benyttes i programmet har betinget markedsføringstillatelse. Det legges da bl.a. til grunn at det ikke er tilstrekkelig kunnskap om sjeldne bivirkninger og bivirkninger som kan oppstå etter lang tid. Vi har også begrenset kunnskap om varighet av beskyttelse etter vaksinasjon og behov for revaksinasjon uavhengig av nye muterte virus.

Folkehelseinstituttet satte AstraZeneca-vaksinen på pause 11.mars etter meldinger om alvorlige bivirkninger fra Danmark og andre land. Legemiddelverket har mottatt meldinger om 5 mistenkte alvorlige bivirkninger, knyttet til en tilstand med blodpropp, lavt antall blodplater og blødninger som nå studeres grundig. FHI besluttet 26.mars å videreføre pausen i programmet og revurdere den senest om 3 uker. FHI har tatt beslutningen med utgangspunkt i hendelsene og situasjonen i Norge.

De aller fleste land har besluttet videre bruk av AstraZeneca-vaksinen, og enkelte land har begrenset anbefalinger til å gjelde eldre aldersgrupper. Det pågår videre prosesser om vaksinesikkerhet i bla EMA.

I likhet med vaksinen fra AstraZeneca er også vaksinen fra Janssen en virusvektorvaksine. Det er stilt spørsmål om virusvektoren kan ha en rolle i forbindelse med vaksinebivirkninger. Det er ventet store leveranser av Janssen-vaksinen i andre kvartal. Å ikke benytte Janssen-vaksinen kan i ytterste konsekvens medføre 10 ukers ytterligere nedstengning.

Det er fortsatt betydelig usikkerhet om pandemiens utvikling. Det er også knyttet betydelig usikkerhet til både fremtidige leveranser av godkjente vaksiner, og godkjenning av nye vaksiner. Dette kan medføre ytterlige forsinkelser fremover for både vaksiner som allerede er godkjent, og vaksiner som fortsatt er i godkjenningsforløp

FHI og Helsedirektoratet bes vurdere følgende spørsmål i lys av at vi er i en pandemi der vi mottar vaksiner etter avtale med EU/Sverige:

- Dersom det fremdeles er usikker kunnskap om risiko for alvorlige bivirkninger ved bruk av AZ-vaksinen i den yngre og eldre populasjonen i nær fremtid. Hvilke skjønnsmessige vurderinger legges til grunn for videre anbefalinger om bruk?

- Hvordan vektlegges vurdering om bruk av AZ-vaksinen i andre land og av EMA?
- Hvilke aspekter av helsegevinst vurderes og hvordan vektlegges helsetap ved å stenge ned samfunnet som følge av å ikke benytte AZ-vaksinen?
- Beskrive sannsynligheten for at bivirkningsprofilen til Janssen vaksinen er tilsvarende den til AZ-vaksinen.
- Vi ber om overordnede samfunnsøkonomiske vurderinger av gevinst og kostnad ved å ikke benytte a) AZ-vaksinen og b) Janssen-vaksinen.

Frist mandag 12.april klokka 09.00.

Kontaktperson i HOD: Øystein Riise (Oystein.Riise@hod.dep.no)

Innhold

Oppdragstekst	1
Oppsummering og konklusjon	5
Folkehelseinstituttets konklusjon	8
Innledning.....	10
1. Kunnskapsgrunnlaget for sammenhengen mellom AstraZeneca-vaksinen og de alvorlige hendelsene	11
Oppsummering av meldinger om mulige bivirkninger i Norge	11
EMA sine vurderinger.....	12
Videre behandling av signalprosedyren i PRAC.....	12
Registeranalyser	14
Observed versus expected-analyser	14
Self-controlled case series.....	15
Publisert litteratur	15
2. Direkte følger av endret bruk av AstraZeneca-vaksinen	16
Scenarier for vaksinasjonsprogrammet	16
Forsinkelser per aldersgruppe.....	17
Dødelighet, intensivinnleggelses og sykehusinnleggelses per aldersgruppe	18
Forbehold og begrensninger	18
Estimater av dødsrater i alderskategorier.....	19
Risiko for intensivinnleggelses etter AstraZeneca-vaksinasjon.....	22
Sykehusinnleggelses	24
Risiko for sykehusinnleggelses etter AstraZeneca-vaksinasjon.....	25
3. Vurderinger av forhold ved AstraZeneca-vaksinen	27
Bruk av Vaxzevria i Norge.....	27
Beskyttelse etter vaksinasjon med Vaxzevria (AstraZeneca)	27
Videre vaksinasjon av personer som har mottatt én dose Vaxzevria	27
4. Mulighetene for å få tatt vaksinen i bruk igjen	29
Tillit til AstraZeneca-vaksinen og koronavirusvaksinasjonsprogrammet.....	29
Undersøkelse om folks villighet til å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen.....	29
Oppsummering av funn fra de to undersøkelsene	30
Muligheter for AstraZeneca-vaksinen videre	32
Juridiske vurderinger.....	32
5. Andre Lands vurderinger	33
Vurderinger i de andre nordiske landene	33

Vurderinger i andre europeiske land	33
Vurderinger av den internasjonale dimensjonen.....	35
6. Vurderinger av helseeffekter ved forlenget høyt tiltaksnivå som følge av å ikke bruke AstraZeneca-vaksinen.....	35
7. Overordnede samfunnsøkonomiske vurderinger	36
8. Vurdering av COVID-19 Vaccine Janssen.....	42
Bruk og effekt	42
Sikkerhet.....	42
Erfaringer fra fase III-studien.....	42
Erfaringer ved bruk av COVID-19 Vaccine Janssen i en klinisk studie i Sør-Afrika	42
Erfaringer ved bruk av COVID-19 Vaccine Janssen i vaksinasjonsprogrammet i USA.....	42
Pågående signalprosedyre for COVID-19 Vaccine Janssen i EMA.....	43
Likheter mellom ulike adenovirusvektor vaksiner	43
Vurderinger rundt bruk av COVID-19 Vaccine Janssen	43
Vedlegg 1 Estimater av Covid-19 dødsrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021	45
Vedlegg 2 Estimater av Covid-19 intensivinnleggelsesrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021.....	51
Datakilder, estimeringsmodeller etc.	51
Vedlegg 3 Estimater av Covid-19 sykehusinnleggelsesrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021.....	56
Datakilder, estimeringsmodeller etc.	56
Vedlegg 4 Risiko for sikkerhetsutfordringer med adenovirus vektor vaksiner	62
Vedlegg 5 Juridiske Vurderinger.....	64
Oppsummering.....	64
Samtykke til vaksinerings.....	65
Juridiske rammer for å tilby ulike grupper et ulikt tilbud om vaksine	66
Rekvirering og ordinerings av vektorvaksiner med ukjent risikoprofil.....	66
Juridiske rammer ved fortsatt stans av AstraZeneca	66
Forholdet til Pasientskadeerstatning	67

Oppsummering og konklusjon

Det er nå betydelig mer kunnskap om sammenhengen mellom AstraZeneca-vaksinen (Vaxzevria) og de sjeldne og alvorlige hendelsene med lave blodplater, blodpropper og blødninger, enn da Norge valgte å sette videre bruk av AstraZeneca-vaksinen på pause. I Norge har vi 5 sikre tilfeller hvorav tre er døde, samt et mer usikkert tilfelle som også døde. EMA har nå satt disse sjeldne hendelsene inn i produktomtalen som en svært sjelden bivirkning. EMA rapporterer så langt om over 200 tilfeller blant 34 millioner vaksinerte, men det meldes stadig flere. Det er kartlagt at flere av disse pasientene har en immunmediert påvirkning av blodplatene, og dermed en plausibel årsaksmechanisme selv om ikke alle detaljer er klarlagt. Norsk-danske registeranalyser av personer yngre enn 65 år viser blant annet en dobling av tromboemboliske tilstander generelt, og 20 ganger økning av en sjelden og svært alvorlig blodpropp-tilstand i hjernen hos vaksinerte versus ikke-vaksinerte, svarende til et ekstra tilfelle pr 40.000 vaksinerte. Det er således liten tvil nå om sammenhengen mellom vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen og disse sjeldne, alvorlige hendelsene, selv om en sikker årsaksmechanisme ikke er klarlagt.

Hvis vi gjenopptar bruken av AstraZeneca-vaksinen fra og med uke 16, tar i bruk Janssen-vaksinen og leveransene av alle de nå fire godkjente vaksinene går som forventet, kan alle over 18 år være tilbudt vaksine i uke 29. Dette forutsetter imidlertid at innbyggerne er villige til å la seg vaksinere med samtlige av disse vaksinene. Hvis vi avstår fra videre bruk av AstraZeneca-vaksinen estimerer vi at ferdigstilling skjer en uke senere, altså i uke 30. Siden det er knyttet signaler om slike sjeldne, alvorlige hendelser også til Janssen-vaksinen, har vi estimert også når vaksinasjonsprogrammet er ferdig uten denne vaksinen. Da vil alle over 18 år ha fått tilbud om første dose innen uke 38 og andre dose i uke 42. Det er imidlertid viktig å påpeke at det i all hovedsak er i de yngre aldersgrupper med lav risiko for alvorlig forløp av covid-19 hvor forsinkelsene vil inntreffe siden de større leveransene fra Janssen er forventet sent i andre kvartal. Denne mer uttalte forsinkelsen vil kompenseres en god del hvis vaksinene fra Novavax og CureVac godkjennes og leveres slik det er forespeilet. Da vil alle over 18 år kunne ha mottatt et tilbud om dose 1 i uke 36 og dose 2 i uke 39.

For å se videre på konsekvensene av å gjeninnføre AstraZeneca-vaksinen er det gjort estimater for dødelighet både av covid-19 og av den alvorlige, men sjeldne hendelsen etter vaksinasjon basert på norske tall. Det er mange forbehold ved en slik analyse, og særlig det at det er knyttet stor usikkerhet til hvor vanlig en slik hendelse er etter vaksinering med AstraZeneca-vaksinen og at en endret smittesituasjon vil endre betingelsene. Analysene illustrerer allikevel et viktig poeng. Med en dødelighetsfrekvens på 2,3 pr 100.000 av AstraZeneca-vaksinen vil det i Norge i dag generelt være en større risiko for å dø ved å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen enn risiko for å dø av covid-sykdommen. Vi mener at AstraZeneca-vaksinen gir god beskyttelse mot covid-19 og at de alvorlige bivirkningene, som vi har vurdert her, er sjeldne. Men situasjonen i Norge er:

- Norge har kontroll på epidemien, med lave smittetall
- Norge har kommet langt i å vaksinere de eldste og vi har derved redusert risiko for død hos de mest utsatte
- I Norge vil det i praksis være aktuelt å bruke vaksinen på de yngre aldersgrupper, fordi de eldste er vaksinert eller vil være vaksinert i nær fremtid
- Hos de aldersgruppene som gjenstår å vaksinere vil konsekvensene av å forskyve vaksinasjon med fra flere til mange uker allikevel gi en lavere dødelighet enn å vaksinere med AstraZeneca-vaksinen.

Analysene kan illustreres ved at for kvinner i aldersgruppen 45-49 år må man ha en forsinkelse i vaksinasjonsprogrammet på 79 uker for at risiko for død ved Covid-19-relatert infeksjon oppveier risiko

for død ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Det betyr at vi vil utsette yngre kvinner for en urimelig høy risiko ved å tilby vaksinen til denne gruppen, gitt dagens smittenivå i Norge. Men også for menn i aldersgruppen 65 til 69 år vil en forsinkelse på 5 uker gi lik risiko for død av vaksinebivirkningen som av covid-19.

Det er foreløpig ikke avklart hvilken strategi som vil være best for videre vaksinasjon av de som hittil har mottatt en dose av Vaxzevria. Vi forventer økt kunnskap om dette i tiden som kommer, og det er en god mulighet for at 1 dose av Vaxzevria gir god beskyttelse i mer enn 12 uker, særlig hos unge og friske, som er de som i all hovedsak har fått denne vaksinen i Norge til nå. Alternativet er å tilby ytterligere en dose med Vaxzevria dersom data fra andre land skulle vise at det er trygt. Det siste alternativet er å tilby en dose av en annen vaksintype (for eksempel mRNA-vaksine), men også her forventer vi mer kunnskap i tiden som kommer.

Det er etter de alvorlige hendelsene skapt en del usikkerhet og skepsis rundt videre bruk av AstraZeneca-vaksinen. Det er viktig å huske at det er folks villighet til å la seg vaksinere som avgjør vellykketheten av et vaksinasjonsprogram. Så langt har vi ingen indikasjoner på at skepsisen etter de alvorlige hendelsene har rammet folks villighet til å la seg vaksinere med andre koronavirusvaksiner, og heller ikke tilliten til koronavirusvaksinasjonsprogrammet som helhet. Valg og vurderinger vi gjør nå vil like fullt kunne ha betydning for resten av koronavirusvaksinasjonsprogrammets vellykkethet, og også for fremtidige vaksinasjonsprogram og kanskje spesielt ved fremtidige pandemier. Undersøkelser Folkehelseinstituttet har foretatt viser en betydelig skepsis til å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen. Selv om disse undersøkelsene ikke er representative for hele befolkningen passer de med det bildet vi får i dialog med kommuner og statsforvalterne og de henvendelsene vi får fra befolkningen. Som en følge av dette vil en eventuell videre vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen kreve betydelig kommunikasjonstiltak og det vil kunne ta tid å re-etablere tilliten. Å tilby vaksinen til bare de eldste er en mulighet, men gitt skepsisen er vår vurdering at dette må tilbys på frivillig basis uten at man mister kø-plassen for annet vaksinetilbud. En slik løsning vil kreve egne mekanismer i kommunene og vil først kunne introduseres når de fleste eldre allerede har fått tilbud om vaksinasjon.

Alle land i Norden og de fleste land i vestlige deler av Europa bruker nå AstraZeneca-vaksinen bare til de eldste aldersgruppene. Sveits har ikke godkjent AstraZeneca-vaksinen, og ellers er det kun Danmark og Norge som fortsatt har denne helt på pause. Som også EMA presiserer, er det viktig å veie de sjeldne men alvorlige hendelsene etter vaksinasjon opp mot fordelene denne effektive vaksinen har. Derfor vil smittesituasjonen i landet ha mye å si for vurderingen, i tillegg til tilgang på andre vaksiner og vaksineprogresjonen i landet. Valgene vi tar i Norge må derfor tas gitt den norske situasjonen, og det er viktig at dette fremkommer tydelig i kommunikasjonen.

I tillegg inkluderer oppdragsbesvarelsen en overordnet samfunnsøkonomisk vurdering av gevinster og kostnader – inkludert helsetap grunnet forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet – ved å ikke benytte AstraZeneca -vaksinen og Janssen-vaksinen. Det som vurderes her er gevinster og kostnader ved å ikke benytte AstraZeneca- eller Janssen-vaksinen. Dette skiller seg fra noen av vurderingene ovenfor, som beskriver konsekvenser av å benytte disse vaksinene.

Usikkerheten om de ulike gevinstene og kostnadene er stor, og verdien av vurderingen ligger primært i en strukturert oppstilling av konsekvenser og en indikasjon på deres størrelsesorden. Vurderingen har tatt utgangspunkt i analyser gjort av ekspertgruppene ledet av Steinar Holden.

Mulige gevinster ved å ikke benytte de to vaksinene er knyttet til unngåtte bivirkninger, forskjeller i effekt sammenlignet med eventuell erstatningsvaksine og tillit til vaksinasjonsprogrammet.

Forventede kostnader skyldes primært forsinkelse av vaksineringsen, og er knyttet til hhv. helsetap grunnet sykdom med covid-19, helsetap grunnet reduserte helsetjenester for andre pasientgrupper, og tiltaksbyrde knyttet til tapt verdiskapning og andre helse- og velferdstap som kan tilskrives tiltakene.

Det er stor usikkerhet knyttet til estimatene. I tillegg er det mange gevinster og kostnader som ikke er tallfestet og må vurderes separat. Forbeholdene i anslagene som er beregnet i Holden-rapportene, gjelder også for de anvendelsene som gjøres i dette oppdraget. I tillegg kommer usikkerhet knyttet til bruk av estimatene fra Holden-rapportene til å belyse konsekvenser av forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet. Det skyldes at situasjonen er ventet å endre seg fremover ettersom vaksinasjonsgraden i den norske befolkningen øker, fordi vi har fått ny kunnskap om effekt av vaksinene på smittespredning, og fordi ulike kompensierende tiltak kan være aktuelle dersom AZ- og/eller Janssen-vaksinen ikke blir benyttet. Det kan være grunn til å tro at for de typer gevinster og kostnader som er estimert, så vil både de reelle gevinstene og kostnadene være lavere enn estimert.

En av de mulige gevinstene ved å ikke benytte AZ-vaksinen som tentativt kan tallfestes er knyttet til unngåtte bivirkninger. Det å ikke benytte AZ-vaksinen videre kan muligens hindre opptil 10 dødsfall knyttet til bivirkninger. Dette estimatet er imidlertid svært usikkert og trolig for høyt, blant annet fordi det forutsetter utstrakt bruk av AZ-vaksinen i flere aldersgrupper.

Helsetap knyttet til forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet er anslått til 369 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) per uke, noe som kan omregnes til 0,5 mrd. kr. etter standard metodikk. Tap i verdiskapning per uke forsinkelse i vaksinasjonsprogrammet er anslått til 1,5 mrd. kr per uke. I tillegg er enkelte andre helse- og velferdstap anslått 0,2-0,8 mrd. kr. per uke. Alle estimatene er usikre, og særlig estimatene for helsetap knyttet til covid-19-sykdom er trolig for høye. Estimaten for kostnader per uke forsinkelse må ses i sammenheng med anslått antall uker forsinkelse ved å ikke benytte AZ- og/eller Janssen-vaksinen.

Den overordnede samfunnsøkonomiske vurderingen bidrar til grunnlaget for FHIs totalvurdering og anbefaling til departementet. I totalvurderingen inngår også vurderinger for enkeltindivid og spesifikke befolkningsgrupper og en rekke prinsipielle vurderinger, jf. øvrige punkter i denne oppdragsbesvarelsen.

COVID-19 Vaccine Janssen bygger på samme vaksineplattform som Vaxzevria, men det benyttes et annet forkjølelsesvirus og en annen form på spike-proteinet. Allikevel kan det ikke utelukkes at en liknende immunmediert reaksjon med alvorlige tilfeller av blodpropper og lave blodplater, som observert for Vaxzevria, kan oppstå etter vaksinasjon med Janssens vaksine. Det er hittil observert 4 slike tilfeller blant personer som er vaksinert med COVID-19 Vaccine Janssen, hvorav 3 av 4 tilfeller er nærmest identiske med de observert for Vaxzevria. En av disse personene er død av sykdommen. Det er flere millioner som er vaksinert med vaksinen i USA, men oppfølgingstiden er foreløpig for kort til å evaluere risiko for alvorlig blodpropp blant alle vaksinerte. EMA har startet en signalprosedyre for Janssens vaksine for å utrede om det kan være en sammenheng mellom hendelsene og vaksinen. Det vil være viktig å vite utfallet av denne vurderingen samt å innhente erfaringer fra storskala bruk av vaksinen i USA og Sør-Afrika før det besluttes om videre bruk av vaksinen i Norge. Betydningen for vaksinasjonstempo av risikogrupperne er liten. Det vil være aldersgruppen 18-45-åringer uten underliggende sykdommer som står for tur om tilbud av denne vaksinen på det tidspunktet hvor leveransene av denne vaksinen er store. Risikoen for alvorlig forløp av covid-19 i denne gruppen er svært lav.

Folkehelseinstituttets konklusjon

I Norge vil vi ha følgende alternativer for videre bruk av AstraZeneca-vaksinen:

- Fortsette å tilby vaksinen til alle aldersgrupper
- Tilby vaksinen til eldre
- La vaksinen være et frivillig tilbud til de som vil ha den

Å bruke vaksinen til alle aldersgrupper vil utsette yngre for en urimelig risiko for en sjelden, men svært alvorlig bivirkning som er dødelig for en høy andel av de som rammes, når risikoen for alvorlig forløp av sykdommen det vaksineres mot er svært lav i Norge med den aktuelle smittesituasjonen.

Også blant de eldre, som til nå ikke har fått tilbud om vaksinasjon (dvs gruppen 65-74 år og personer med høy risiko i alderen 18-64), vil risiko for død være ganske stor, sammenlignet med alternativet som er å vente en til to uker på en mRNA-vaksine.

Dersom vaksinen skal tilbys som et frivillig tilbud for de som ønsker seg en vaksine tidligere, er det nødvendig at de som tar dette valget er godt informert om hvilken risiko de tar. Helsemyndigheten har plikt til å sikre seg at de som tar et slikt valg har forstått risiko på en riktig måte. I henhold til de analysene vi legger til grunn, vil alle som velger denne vaksinen i Norge utsette seg for større risiko for sykdom og død enn å vente på en annen vaksine. Vi mener derfor at et slikt alternativ kan fremstå som uetisk og med stor risiko for at de som tar et slikt valg ikke har forstått den risiko de utsetter seg for.

Folkehelseinstituttet mener derfor at Vaxzevria skal tas ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Risikovurderingen for norske forhold som vår konklusjonen hviler på består av følgende forhold:

- Norge har kontroll på epidemien, med lave smittetall
- Vi har tilgang på gode alternative vaksiner
- Norge har kommet langt i å vaksinere de eldste og andre risikogrupper og vi har derved redusert risiko for død hos de mest utsatte
- Hvis vi skulle tilby vaksinen til yngre aldersgrupper vil vi utsette dem for urimelig risiko for alvorlig sykdom og død, forårsaket av vaksinen
- Hos de aldersgruppene som gjenstår å vaksinere vil konsekvensene av å forskyve vaksinasjon med fra flere til mange uker allikevel gi en lavere risiko for død enn å vaksinere med AstraZeneca.
- Det er grunn til å anta at det skepsis til å bruke AstraZeneca-vaksinen i Norge og det er usikkert hvordan man vil lykkes med å få et høyt opptak
- Vi anser at kostnadene, som en utsettelse av vaksineprogrammet med en til to uker (som er konsekvensen av å ta vaksine ut av programmet) ikke oppveier helstapet og det samfunnsøkonomiske tapet som er den direkte effekten av å fortsette å bruke AstraZeneca-vaksinen

Vi mener fortsatt at AstraZeneca-vaksinen er en god vaksine og at de alvorlige bivirkningene, som vi har vurdert her, er sjeldne. Men den norske smittesituasjonen og status for vaksinasjon i Norge gjør at de generelle retningslinjene for bruk av vaksinen får en annen konklusjon i Norge enn i land med en annen smittesituasjon og manglende tilgang til andre vaksiner.

Én dose Vaxzevria gir god beskyttelse i minst 12 uker, og kanskje lenger. Det er forventet at det de nærmeste månedene vil komme ytterligere kunnskap om ulike alternativer for videre vaksinasjon av de som har rukket å få en dose av denne vaksinen. De fleste som er vaksinert med én dose Vaxzevria i

Norge vil ikke ha behov for en oppfriskningsdose før tidligst i uke 20. Folkehelseinstituttet vil komme tilbake med informasjon til denne gruppen på et senere tidspunkt.

Det er usikkert om en liknende risiko for alvorlige blodpropper som er sett for Vaxzevria også kan være assosiert med Janssen-vaksinen. Det er så langt rapportert om liknende alvorlige hendelser hos fire personer etter vaksinasjon med COVID-19 Vaccine Janssen. De første vaksineleveransene fra Janssen er små og vil ha lite å si for progresjonen i vaksinasjonsprogrammet i Norge. På tidspunktet for de store leveransene av denne vaksinen, vil det være gruppen 18-45 år som skal tilbys vaksine. I denne gruppen er risikoen for alvorlig forløp av covid-19 svært lav. EMA har initiert en signalprosedyre for COVID-19 Vaccine Janssen for å undersøke om det er en sammenheng mellom vaksinen og de meldte tilfellene av alvorlig blodpropp. Som et føre-var-prinsipp er derfor Folkehelseinstituttet foreløpige konklusjon å avvente videre vurderinger rundt bruk av vaksinen inntil det foreligger en vurdering fra EMA, og det er innhentet ytterligere erfaringer fra storskala bruk av vaksinen i USA og Sør-Afrika.

Innledning

Som det fremgår av oppdragsteksten, er det å vaksinere befolkningen veien ut av de strenge og svært kostbare tiltakene vi nå har levd med i lang tid. Det er derfor svært viktig å gjøre grundige og avveide vurderinger rundt bruk og særlig ikke-bruk av vaksiner vi har tilgjengelig. Men som det også står i oppdragsteksten, skal vaksinasjon være frivillig, og vaksiner virker ikke før landets innbyggere lar seg vaksinere. Det er antall vaksinerte som betyr noe. Folkehelseinstituttet og andre har fremholdt tidligere at det vil være en fare for at nye vaksiner har svært sjeldne bivirkninger som først oppdages når mange er vaksinert etter at markedsføringstillatelse er gitt. Å ha en god og tidsriktig overvåkning av hendelser som oppstår etter vaksinasjon, og evne til å agere på disse tidsriktig er essensielt for å kunne oppdage slike sjeldne bivirkninger. Dette bidrar også til å trygge befolkningen og øke tilliten til koronavaksinasjonsprogrammet. Tillit til koronavaksiner generelt, vaksiner som vi med stor sannsynlighet vil trenge i lang tid fremover, men også tillit til fremtidige vaksiner og utvikling av vaksiner i forbindelse med fremtidige pandemier, er viktig å ta med i betraktningen.

Siden Folkehelseinstituttet den 11. mars satte videre bruk av AstraZeneca-vaksinen i koronavaksinasjonsprogrammet på pause, en pause som ble videreført fra 26. mars, har det fremkommet langt mer kunnskap om disse sjeldne, men svært alvorlige hendelsene. Tilfellene har forårsaket flere dødsfall og svært alvorlig sykdom særlig hos yngre og tidligere friske personer i mange land i Europa. EMA mener det er en sannsynlig sammenheng mellom vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen og har oppdatert produktomtalen kapittel om kjente bivirkninger til nå å inkludere kombinasjonen av lave blodplater og blodpropper som en svært sjelden bivirkning. Det er også etablert en troverdig hypotese om årsaksmekanismen. I denne besvarelsen går vi gjennom denne kunnskapen (kapittel 1).

I oppdragsteksten bes det i kulepunkt 1 om hvilke skjønnsmessige vurderinger som legges til grunn for videre anbefalinger om bruk. Kunnskapen fremstår nå som sagt langt mer solid, selv om det fortsatt er mye som er usikkert. Vurderingen om videre bruk baserer seg ikke bare på den kunnskapen vi nå har om sammenhengen mellom de alvorlige bivirkningene og vaksinen, men også på de direkte effektene på forsinkelser i vaksinasjonsprogrammet, effekten på dødsfall og på sykehusinnleggelses. Dette er beskrevet i kapittel 3. Videre er det viktig å gjøre vurderinger av villigheten til å la seg vaksinere og tilliten til vaksinasjon, og også etiske og juridiske betraktninger rundt dette (kapittel 4).

Oppdraget spør også om vurderingene som gjøres i andre land (kapittel 5). Dette er viktig, men samtidig er det slik at beslutningene om videre bruk må basere seg på norske forhold. Her er vurderingen av smittesituasjonen og tilgangen på andre vaksiner viktige. EMA fremholder også at risikovurderingene rundt de svært sjeldne, men like fullt svært alvorlige hendelsene må foregå på landnivå siden situasjonen kan være svært forskjellig fra land til land.

I de innledende kapitlene (kapitler 1 til 4) ser vi særlig på vurderinger som gjøres på individ og gruppenivå, og mer direkte effekter. I kapittel 6 og 7 ser vi på mer indirekte effekter og på samfunnsnivå. Disse to kapitlene svarer på kulepunkt 3 og 5 i oppdragsteksten.

Andre adenovirusvektorvaksiner og særlig da Janssen-vaksinen (og eventuelt Sputnik-vaksinen), kan ha liknende alvorlige problemer knyttet til seg, og oppdraget ber også om en vurdering av dette. Her er kunnskapen fortsatt mindre, men i kapittel 8 har vi gjort vurderinger av det som er tilgjengelig av kunnskap så langt. Også i kapittel 3 ser vi på hvilke forsinkelser en utsettelse av Janssen-vaksinen vil bety, og i kapittel 7 tas dette inn i den overordnede samfunnsøkonomiske vurderingen.

Deler av analysen er basert på konfidensielle datakilder som er unntatt offentlighet og som vi har markert i grått.

1. Kunnskapsgrunnlaget for sammenhengen mellom AstraZeneca-vaksinen og de alvorlige hendelsene

Oppsummering av meldinger om mulige bivirkninger i Norge

De vanligste rapporterte bivirkningene fra fase III-studiene var smerter på injeksjonsstedet, hodepine, slapphet, muskel- og leddsmerter, sykdomsfølelse, feber, frysninger og kvalme. En stor andel av de vaksinerte fikk en eller flere av disse bivirkningene etter vaksinasjon (EPAR), og andelen var større enn blant dem som fikk placebo.¹

Symptomer eller sykdom som oppstår i etterkant av vaksinasjon meldes på *mistanke* om en mulig sammenheng, og det kan ikke etableres en årsakssammenheng på bakgrunn av den meldte, mistenkte bivirkningen og vaksinen for alle meldte hendelsene.

Per 6. april 2021 var det behandlet 5635 bivirkningsmeldinger etter koronavaksinasjon i Norge, hvorav 3458 meldinger gjaldt Vaxzevria. Av disse var 257 meldinger om alvorlige hendelser og 3201 meldinger om lite alvorlige hendelser (Legemiddelverket: Bivirkningsrapport for koronavaksiner).² Det rapporteres om kraftigere reaksjon enn det man er vant til for andre vaksiner, for eksempel sesonginfluensavaksinen, og en betydelig andel av de meldte bivirkningen er altså på Vaxzevria. For de fleste er det snakk om milde/moderate symptomer som går over i løpet av noen dager, men en del rapporterer om betydelige symptomer med slapphet, utmattelse, kraftig hodepine, kvalme, muskel- og leddsmerter samt feber med frysninger. Mange har hatt svært kraftige reaksjoner og ikke kunnet gå på jobb.

I Norge har vi fått meldt 5 tilfeller av alvorlige hendelser med kombinasjonen blodpropp og lavt antall blodplater etter vaksinerings med Vaxzevria. Flere av pasientene har også hatt alvorlige blødninger som følge av lavt antall blodplater. Tre av disse døde som følge av den alvorlige sykdommen. Alle fikk symptomene 7 til 10 dager etter vaksinasjon, de var alle helsearbeidere og mellom 32 og 54 år gamle. Det ble hos alle 5 funnet svært høye nivåer av et autoantistoff som er rettet mot blodplatene, og dette kan forklare sykdomsbildet. Disse fem tilfellene er nøye beskrevet i en nylig publisert artikkel.³ Forskerne har også foreslått et eget navn for denne tilstanden, nemlig vaksineindusert immunn trombotisk trombocytopeni (VITT).

I tillegg er det i Norge meldt om en helsearbeider i 30-årene som cirka 10 dager etter vaksinasjon med Vaxzevria døde av en alvorlig hjerneblødning og som hadde lavt antall blodplater. Det er ikke funnet blodpropper hos denne pasienten, og det er ikke undersøkt for antistoffene mot blodplatene. Det er derfor ikke mulig å fastslå om denne pasienten hadde akkurat samme tilstand som de fem andre.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

² <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/meldte-mistenkte-bivirkninger-av-koronavaksiner>

³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>

EMA sine vurderinger

EMA sin Legemiddelsikkerhetskomite PRAC var allerede tidlig i mars i gang med å gjennomgå alle tilfeller av tromboemboliske hendelser og andre tilstander relatert til blodpropp, rapportert som mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen. PRAC avholdt et hastemøte om saken torsdag 18. mars.

Etter møtet den 18. mars opprettholdt EMA sin konklusjon⁴ om at

1. fordelene med vaksinen til å forhindre COVID-19 og til å bekjempe den fremdeles utbredte trusselen om COVID-19 fortsatt oppveier risikoen for bivirkninger
2. vaksinen er ikke assosiert med en økning i den totale risikoen for blodpropp (tromboemboliske hendelser) hos de som får den
3. det eksisterer ingen bevis for at det er et problem relatert til spesifikke batcher av vaksinen eller til bestemte produksjonssteder

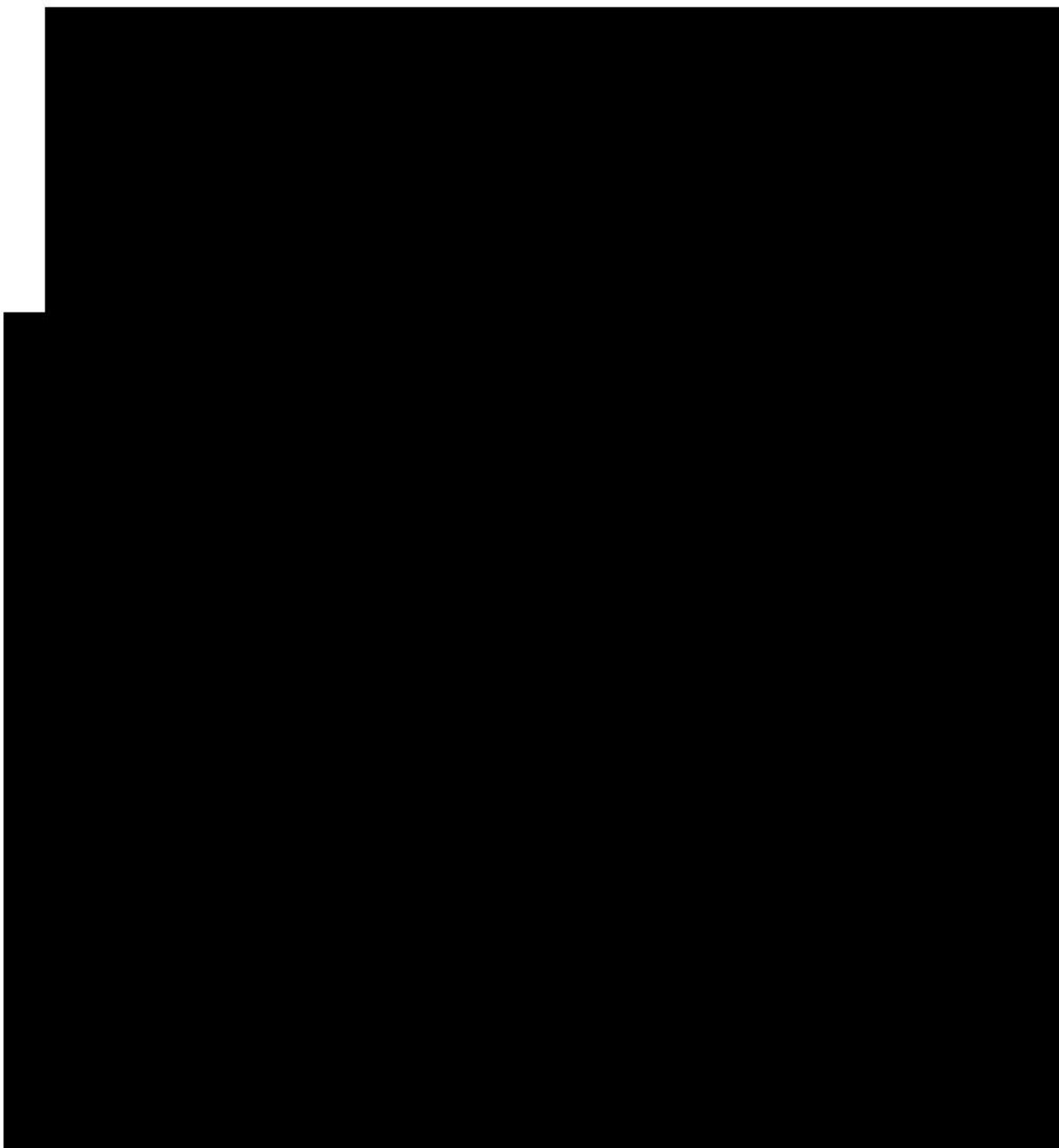
Imidlertid mente EMA at vaksinen kunne være assosiert med et svært sjeldent symptombilde med blodpropp, samtidig lavt antall blodplater (trombocytopeni), og eventuell blødning. Sykdomsbildet inkluderer en sjelden form for blodpropp i blodårene som drenerer blod fra hjernen (sentral sinusvenetrombose, CVST). Blodplater er nødvendige for en normal koagulasjonsprosess og å hindre alvorlig blødning.

EMAs sikkerhetskomite PRAC konkluderte den 18. mars med at pakningsvedlegget skulle oppdateres med informasjon om at enkelte pasienter etter vaksinerings med AZ har utviklet et alvorlig sykdomsbilde med kombinasjonen blodpropp, lavt antall blodplater og blødning. PRAC valgte å beskrive tilstanden blodpropp, lavt antall blodplater og blødning i preparatomtalen da det ikke kan utelukkes at det er en sammenheng med vaksinerings med AstraZeneca-vaksinen. I tillegg ble det anbefalt å sende ut et informasjonsbrev om assosiasjonen til helsepersonell ("kjære helsepersonell"-brev).

Videre behandling av signalprosedyren i PRAC

EMA/PRAC avholdt et møte med innhentede eksperter mandag 29.mars etterfulgt av en ny behandling av informasjonen i PRAC 6. - 9.april. I ekspertmøtet deltok uavhengige eksterne eksperter fra en rekke medisinske spesialiteter, inkludert hematologer, nevrologer og epidemiologer. Ekspertene diskuterte flere aspekter som mulige mekanismer, om underliggende risikofaktorer kunne identifiseres og behov for tilleggsdata for å ytterligere karakterisere de observerte hendelsene og den mulige risikoen. EMA annonserte i et nytt pressemøte den 31. mars at gjennomgangen ikke hadde identifisert noen spesifikke risikofaktorer for disse svært sjeldne hendelsene, som for eksempel alder, kjønn eller tidligere medisinsk historie med koagulasjonsforstyrrelser.

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>



PRAC har bedt om nye studier og endringer av pågående studier for å få mer informasjon og mekanismer, utredning og behandling. Om nødvendig vil de foreslå å sette inn ytterligere tiltak.

EMA mente fortsatt at en årsakssammenheng med vaksinen ikke var bevist, men er mulig, og at det fortsatt er nødvendig med flere analyser. EMA uttrykte at fordelene med AstraZeneca-vaksinen i å forhindre COVID-19, med tilhørende risiko for sykehusinnleggelse og død, er større enn risikoen for bivirkninger ([Link til EMA](#)). EMA fortsatte sine undersøkelser gjennom påsken.

Den norske eksterne ekspertgruppen som er engasjert av FHI kommer til tilsvarende konklusjoner som det beskrevet fra EMAs ekspertgruppe. I tillegg nevnes det at det ikke per nå er mulig å avgrense risiko til definerte aldersgrupper eller kjønn, selv om majoriteten av de meldte tilfellene er blant kvinner under 65 år. Årsaken til dette er at det i hovedsak er helsepersonell under 65 år som har fått tilbud om Vaxzevria i de fleste europeiske land, unntatt Storbritannia.

EMAs sikkerhetskomité (PRAC) møte 6-9. April

PRAC konkluderte 7. april at det er sannsynlig sammenheng mellom vaksinen og de svært alvorlige, men sjeldne tilfellene med blodpropper med lave blodplater. Dette blir ført opp som en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning i pakningsvedlegget og preparatomtalen til Vaxzevria, som nå blir oppdatert. PRAC hadde da foretatt en grundig gjennomgang av 62 tilfeller av CVST (sinusvenetrombose i hjernen) og 24 tilfeller av venetrombose i venene fra fordøyelsessystemet som var rapportert inn til EUs bivirkningsdatabase (EudraVigilance) frem til 22. mars 2021, hvorav 18 av disse var fatale. Rapportene fremkom hovedsakelig fra spontan rapporteringssystemer i EØS og Storbritannia, hvor til sammen ca. 25 millioner mennesker hadde mottatt vaksinen. EMA gjentok at den generelle nytterisikoen fortsatt er positiv for Vaxzevria. Nytte og risiko av vaksiner vurderes alltid opp mot faren for alvorlig sykdom og død.

EMA opplyste at det per 4. april er registrert 169 tilfeller med CVST (sinusvenetrombose i hjernen) og 53 tilfeller med venetrombose i venene fra fordøyelsessystemet. Totalt er 34 millioner personer vaksinert med AstraZeneca-vaksinen i EU/EØS og UK.

Registeranalyser

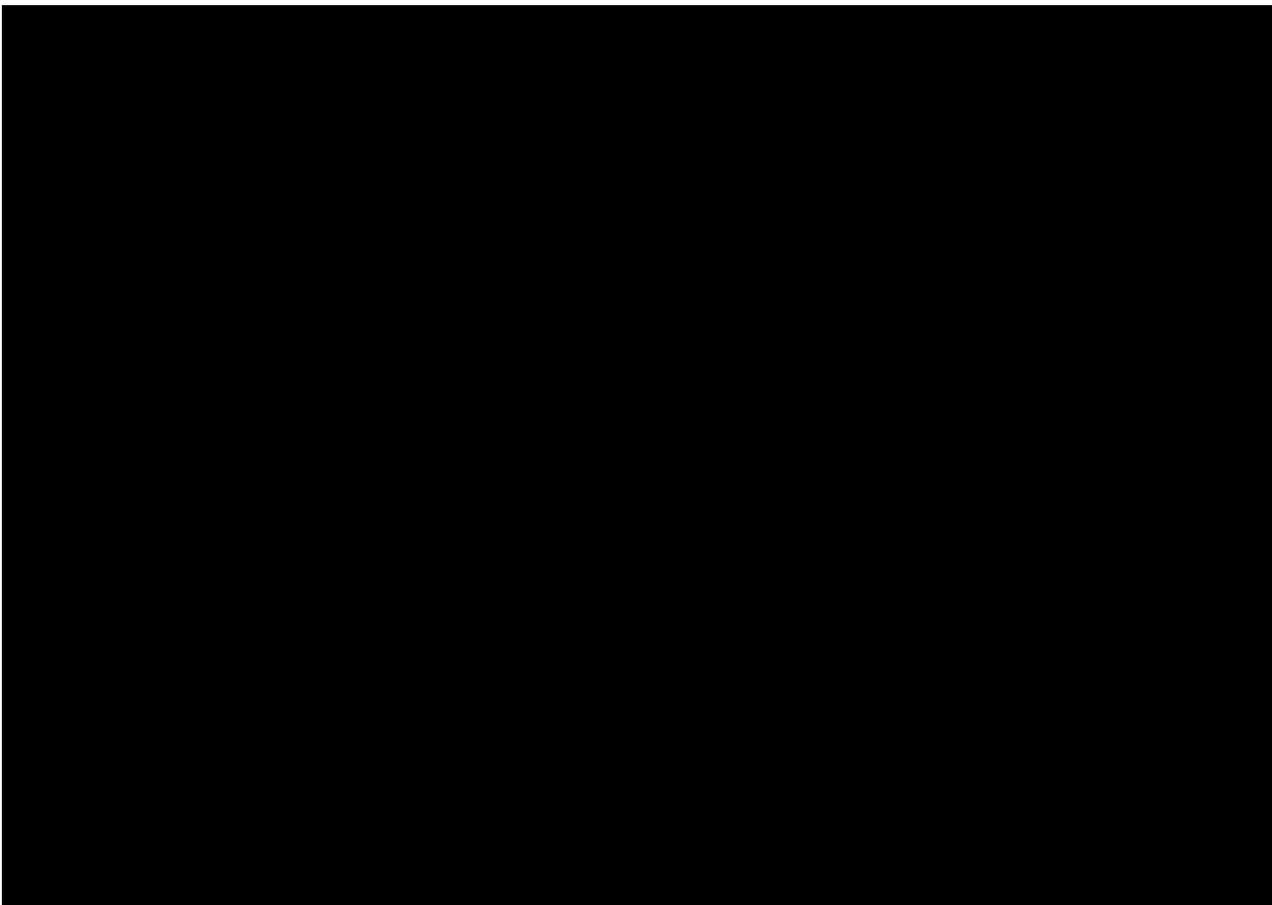
Det er gjennomført to norsk-danske registerstudier på kardiovaskulære og hemostatistiske hendelser etter vaksinerings med AstraZeneca-vaksinen som beskrives under.

Observed versus expected-analyser

I samarbeid med fem institusjoner i Danmark har FHI studert forekomst av kardiovaskulære og hemostatistiske hendelser etter vaksinerings AstraZeneca- vaksinen. Analysene ble gjennomført separat i hvert land, men etter samme protokoll slik at tallene kunne slås sammen. Dette er viktig når man studerer sjeldne bivirkninger slik at også utfall med få observerte tilfeller kan rapporteres uten å bryte prinsipper for personvern. Begge land har primært gitt AstraZeneca-vaksine til helsepersonell i aldersgruppen 18-65 år. Både Danmark og Norge har svært gode helseregister som dekker hele befolkningen og kan kobles på individnivå slik at individer kan følges over tid. I denne analysen ble Beredskapsregisteret BeredtC-19 benyttet i Norge, mens Danmark koblede data fra individuelle registre. Det ble inkluderte data fra 1) Folkeregisteret med datoer for død, emigrasjon og immigrasjon, 2) Vaksinasjonsregister med vaksinasjonsdato og type vaksine individer har fått, og 3) Pasientregister med data på diagnoser (ICD-10 koder) registrert ved sykehuskontakter (poliklinisk og innleggelse). Under pandemien har begge land tilgang til daglig oppdaterte data fra registrene. Diagnoser til og med 31.mars 2021 for arterielle hendelser, venøse tromboembolier, lave blodplater (trombocytopeni) og blødninger ble inkludert. Studien inkluderte 281,264 personer 18-65 år som fikk AstraZeneca-vaksine mellom oppstart i februar og fram til vaksinen ble stanset 11.mars, 132,472 personer i Norge, median alder 44 år (78% kvinner). I Danmark 148,792 personer, medianalder 45 år (80% kvinner). Forekomst av nye hendelser (insidensrater) av hvert utfall ble studert i opptil 28 dager etter første vaksinedose. Dette ble sammenlignet med forekomst av de samme typer hendelser i den generelle befolkningen, basert på kjønns- og alders-spesifikke insidensrater i Norge i løpet av 2018-2019 og Danmark i løpet av 2016-2018.

For venøse tromboemboliske hendelser ble det observert 59 tilfeller mens det utfra insidensraten i den generelle befolkningen var forventet å observere 30 tilfeller, altså en dobling i risiko blant de vaksinerte. Dette tilsvarte at en vil observere 11 ekstra tilfeller per 100,000 vaksinerte (eller 1 tilfelle per 9000 vaksinerte). Det var en betydelig forhøyet risiko (ca. 20 ganger) for den sjeldne tilstanden cerebral venøs trombose (inkludert sinusvenetrombose), noe som tilsvarer 1 ekstra tilfelle per 40,000 vaksinerte. Det var også noe forhøyet risiko for lave blodplater og blødninger mens det ikke var forhøyet risiko for arterielle hendelser generelt. Denne studien ble presentert for PRAC i møtet 6-9.april.

Self-controlled case series



Publisert litteratur

Det foreligger 2 publikasjoner som beskriver den aktuelle tilstanden med bivirkninger etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen.

Den ene er fra Andreas Greinacher og medarbeider fra Universitetet i Greifswald.⁵ Her beskrives 9 pasienter med tromboser. Symptomene begynte 4 til 16 dager etter vaksinasjon. 7 av pasientene hadde cerebral venetrombose, én hadde lungeemboli og én hadde trombose i milt-venen og cerebral venetrombose. 4 av de 9 pasientene døde. Hos fire av pasientene ble det påvist antistoffer mot platefaktor 4, og hos de 4 kunne man indukere en kraftig aktivering av blodplatene i nærvær av platefaktor 4 og uavhengig av heparin.

Den andre artikkelen er fra Pål Andre Holme og medarbeidere ved OUS og Universitetet i Tromsø.⁶ Her beskrives 5 pasienter i alderen 32 -54 år som fikk symptomer 1 uke til 10 dager etter at de hadde blitt vaksinert med AstraZeneca-vaksine. De fikk hodepine og eller magesmerter som første symptomer. De ble innlagt med et alvorlig sykdomsbilde med tromboser, blødninger og trombocytopeni. 3 av de 5 pasientene døde. Hos alle pasientene ble det påvist antistoffer mot platefaktor 4. I tillegg ble det påvist antistoffer som aktiverte blodplatene og som førte til at blodplatene klumper seg sammen. Gruppen

⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>

⁶ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>

mener at sykdomsbildet ligner på det man ser ved heparin-indisert trombocytopeni (HIT), men at det kliniske bildet er mer alvorlig og mer raskt forløpende. Det legges også vekt på at antistoffmengdene i blodet er uvanlig høye. Ingen av pasientene hadde fått heparin før vaksinerings, og det drøftes om sykdomsbildet er forenlig med autoimmun eller spontan HIT. Gruppen mener at tilstanden kan behandles effektivt ved tilførsel av immunglobuliner som vil stoppe aktiveringen av blodplatene. Et vellykket behandlingsresultat er avhengig av at tilstanden erkjennes tidlig nok slik at det ikke er gjort alt for stor skade før behandlingen settes inn.

I begge de to publikasjonene mener forfatterne at det er sannsynlig at vaksinen har utløst den uvanlige sykdomstilstanden. Ingen av forskningsgruppene kan peke på hva det er med vaksinen som har utløst dette, og de kan heller ikke peke på forhold ved pasientene som skulle tilsi at de var mer disponert for et slikt forløp etter vaksinasjon. Det er ikke sannsynliggjort gjennom publikasjonene at den utløsende effekt er knyttet til spesifikke, identifiserte delkomponenter i vaksinen.

2. Direkte følger av endret bruk av AstraZeneca-vaksinen

Scenarier for vaksinasjonsprogrammet

En forlenget pause eller aldersterskel for bruk av enkelte vaksiner i koronavaksinasjonsprogrammet vil kunne medføre en forsinkelse for koronavaksinasjonsprogrammet. I dette oppdraget vurderes det fire scenarier, som er oppsummert i tabell 1 under:

- Bruk av AstraZeneca-vaksinen og bruk av Janssen-vaksinen fra og med uke 16
- Stansing av AstraZeneca-vaksinen og bruk av Janssen-vaksinen fra og med uke 16
- Stansing av AstraZeneca-vaksinen fra og med uke 16 og Janssen-vaksinen tas ikke i bruk.
- Samme som 3, men i tillegg antas det at CureVac og/eller Novavax tas i bruk, dersom produsentene kan levere doser i tide for å bli inkludert i vaksinasjonsprogrammet

Scenario	Pfizer	Moderna	Astra-Zeneca	Janssen	CureVac	Novavax	Dose 1 ferdig	Dose 2 ferdig
1	✓	✓	✓	✓			Uke 28	Uke 28
2	✓	✓		✓			Uke 30	Uke 30
3	✓	✓					Uke 38	Uke 42
4	✓	✓			✓	✓	Uke 36	Uke 39

Tabell 1 Forventet tidsplan for ferdigstilling av vaksinasjonsprogrammet med bruk av ulike vaksinekombinasjoner. Det antas at det oppnås 90% vaksinedekning i befolkningen over 18 år

Dersom AstraZeneca brukes etter uke 15 vil det kunne sendes ut cirka 180.600 doser som har blitt lagret gjennom pausen. Dermed vil forsinkelsen som har oppstått som en del av pausen kunne

innhentes igjen. Scenario 1 representerer dermed den raskeste strategien for å gjennomføre vaksinasjonsprogrammet. Om alle dosene kan brukes vil imidlertid avhenge av:

- Antall uvaksinerte i aldersgruppene som en videre bruk av AstraZeneca-vaksinen eventuelt anbefales for
- Antall personer i anbefalte grupper som velger å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen

I et scenario 2, hvor AstraZeneca-vaksinen ikke brukes i vaksinasjonsprogrammet forventes det en forsinkelse på to uker, sammenlignet med scenario 1. At forsinkelsen er såpass begrenset skyldes at det leveres relativt sett flere doser Pfizer, Moderna og Janssen-vaksine mot slutten av andre kvartal (Q2), noe som kompenserer for bortfall av AstraZeneca-dosene.

Dersom verken AstraZeneca eller Janssen-vaksinene brukes fremover i vaksinasjonsprogrammet vil forsinkelsen for programmet være mer uttalt. I et scenario hvor ingen nye vaksiner godkjennes før alle aldersgrupper har fått tilbud om vaksiner vil forsinkelsen for dose 1 være 10 uker, sammenlignet med scenario 1, og 14 uker for dose 2. Dersom CureVac og Novavax godkjennes og utleveres til Norge i starten av tredje kvartal (Q3) vil forsinkelsen kunne innhentes noe og ligge på henholdsvis 8 og 11 uker for dose 1 og 2.

Forsinkelser per aldersgruppe

I de ulike scenarioene vil tidspunktet når ulike aldersgrupper er ferdigvaksinert variere. Tabell 2 oppsummerer derfor når det forventes at de ulike aldersgruppene vil ha fått tilbud om 1. og 2. dose. Dette er basert på antakelsen at det vaksineres i grupper med synkende risiko. Gruppen mellom 18 og 45 fremstilles inntil videre som en gruppe. Folkehelseinstituttet vil i løpet av de kommende ukene utrede om det vil være hensiktsmessig å prioritere enkelte innenfor denne gruppen.

Gruppe	Scenario 1 (Nøktern) mRNA + AZ + J&J		Scenario 2 (Nøktern uten AZ) mRNA + J&J		Scenario 3 mRNA		Scenario 4 mRNA + CureVac + Novavax	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Sykehjemsbeboere	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6
Helsepersonell	Uke 17	Uke 28	Uke 20	26	Uke 22	Uke 28	Uke 22	Uke 28
≥ 85 år	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9
75-84 år	Uke 11	Uke 18	Uke 11	Uke 17	Uke 11	Uke 17	Uke 11	Uke 17
65-74 og 18-64 år med høy risiko	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22
55-64 år med underliggende sykdommer	Uke 16	Uke 28	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23
45-54 år med underliggende sykdommer	Uke 16	Uke 28	Uke 18	Uke 24	Uke 19	Uke 25	Uke 19	Uke 25
18-44 år med underliggende sykdommer	Uke 17	Uke 28	Uke 19	Uke 25	Uke 22	Uke 28	Uke 22	Uke 28
55-64 år	Uke 19	Uke 27	Uke 23	Uke 27	Uke 24	Uke 30	Uke 24	Uke 30
45-54 år	Uke 23	Uke 28	Uke 24	Uke 28	Uke 26	Uke 32	Uke 26	Uke 32
18-44 år	Uke 28	Uke 28	Uke 30	Uke 30	Uke 38	Uke 42	Uke 36	Uke 39

Tabell 2. Forventet tidspunkt for ferdigstilling av vaksiner med dose 1 og 2 i scenarioene 1-4. Grupper hvor de fleste allerede er vaksinert er markert grønt. Helsepersonell som en separat prioriteringsgruppe er markert i rødt

Tabell 2 viser hvilken forsinkelse som vil oppstå for vaksiner av ulike aldersgrupper. I sammenlikning med scenario 1 som utgangspunkt viser det seg at forsinkelsene i scenarioene 2-4 vil oppstå når personer med høyest risiko for alvorlig sykdom og død som resultat av en covid-19 infeksjon allerede er vaksinert. For å gi et eksempel, så vil en vaksinestrategi som bare inkluderer mRNA-vaksiner fra Pfizer og Moderna (scenario 3) medføre hhv 5 ukers forsinkelse for dose 1 og 3 ukers forsinkelse for dose 2 i aldersgruppen 55-64 år, sammenliknet med en strategi hvor alle godkjente vaksiner tas i bruk (scenario 1). I aldersgruppen 18-44 vil denne forsinkelsen derimot utgjøre henholdsvis 10 og 14 uker. Hovedgrunnen for denne forsinkelsen er at det forventes flere doser Janssen-vaksine mot slutten av vaksinasjonsprogrammet og at disse dosene vil brukes prioritert mot slutten av programmet for å kutte ned ventetiden på dose 2 (som ikke trengs for Janssen-vaksinen). Dette gjenspeiles også i scenario 2, hvor AstraZeneca-bruken stanses mens bruk av Janssen-vaksinen er inkludert. Her er totalforsinkelsen for programmet bare en uke for både dose 1 og 2.

Dødelighet, intensivinnleggelser og sykehusinnleggelser per aldersgruppe

Grunnlaget for beregningene som det vises til i disse avsnittene er redegjort for i vedleggene 1, 2 og 3.

For å kunne estimere effekten av en vaksinestrategi som ikke tar i bruk enkelte eller flere vaksiner i programmet vil det være viktig å se på kostnadene ved et slikt valg. I dette avsnittet vurderes det de direkte helsekonsekvenser av en forsinket vaksinerings. Indirekte og samfunnsøkonomiske kostnader analyseres i kapittel 6 og 7 i denne oppdragsbesvarelsen.

Forbehold og begrensninger

Scenarioene som skisseres her er basert på en rekke antakelser som medfører at konklusjonene må vurderes med forbehold.

For det første anslår vaksinasjonsscenarioene en veldig høy dekningsgrad av vaksinasjonen av 90% på tvers av alle aldersgrupper, med 95% oppfølging for dose 2. Erfaring fra andre vaksinasjonsprogrammer tilsier at dette er en ambisiøs målsetting, og det er mulig at dekningsgraden vil variere både geografisk og på tvers av aldersgruppene. Inntil nå har antakelsen om 90% opptak vist seg å være realistisk, men når det iverksettes vaksinerings av yngre aldersgrupper med lavere risiko for alvorlig sykdomsforløp og død er det mulig at opptaket vil være lavere. Det vil medføre at vaksinasjonsprogrammet kan avsluttes tidligere enn forventet dog med en lavere dekningsgrad enn ønsket.

Dessuten legger beregninger i dette oppdraget til grunn at befolkningen ikke har en sterk preferanse for enkelte vaksiner og at opptak ikke påvirkes av hvilke vaksiner som tilbys. Om det er en realistisk antakelse vil avhenge av bivirkningsprofil, og kommunikasjon om ulike vaksiner fremover.

Vaksinescenarioene er også basert på at kommunene og helseforetakene følger prioriteringsanbefalingene nøyaktig. I den forstand er scenarioene en idealisert beskrivelse av programmets gjennomføring. Det er ikke alltid en realistisk antakelse og kan medføre at det oppstår forsinkelser i enkelte grupper, selv om hastigheten av hele vaksinasjonsprogrammet er i rute og sluttdatoen av programmet ikke påvirkes.

Som vanlig for framskrivningen av vaksinasjonsprogrammet må det tas forbehold om mulige forsinkelser i produksjon, eller transport, som kan påvirke programmets hastighet. Folkehelseinstituttet opplever imidlertid dagens forsyningssituasjon som nokså stabil.

Til slutt vil endringer i vaksinasjonsprogrammets anbefalinger kunne påvirke gjennomføring og sluttdatoen for vaksinerings av enkelte grupper. Dette gjelder for eksempel en mulig revidering av prioriteringsrekkefølgen. I tillegg vil den endelige beslutningen om hvordan vaksinasjonen av personer som har fått en dose med AstraZeneca kunne påvirke sluttdatoen av vaksinasjonsprogrammet. Dette vil Folkehelseinstituttet først konkludere på etter at oppdrag 21 er levert og tidsestimaterne for de ulike scenarioene må dermed betraktes som foreløpige.

Det er vaksinert ca 130.000 personer med AstraZeneca-vaksinen i Norge før vaksinen ble midlertidig tatt ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Forekomsten av denne alvorlige bivirkningen i Norge blir da 3,8 pr 100.000 vaksinerte. I beregningene av hvor mange intensivinnleggelse bivirkningene av vaksinen vil kunne medføre, har vi forholdt oss til at alle personer med den alvorlige bivirkningen vil kreve intensivbehandling. Dette har vi ikke risikoestimerer på. Dødelighetsfrekvensen blir 2,3 pr 100.000 vaksinerte. Den reelle risikoen for at disse hendelsene opptrer er vanskelig å gi et godt estimat på fordi tallene er små og usikkerheten forbundet med estimatene vil være store. Vi har derfor i de videre vurderingene valgt å forholde oss til frekvensene på henholdsvis 3,8 og 2,3 og at vi ikke har hatt som ambisjon å regne om dette til risikoestimerer.

Vi har et svært begrenset datamateriale som grunnlag for å beregne risiko for alvorlig bivirkning og død etter vaksinasjon med vaksinen fra AstraZeneca. Legger vi til grunn beskrivelsen av de 5 tilfellene i publikasjonen fra P A Holme og medarbeidere har 5 personer fått en alvorlig bivirkning med trombose, blødning og lave blodplater og med påvist antistoffer mot platefaktor 4.⁷ Av disse er 3 personer døde. EMA har nå lagt til grunn at dette kan være en sjelden, men svært alvorlig bivirkning av vaksinen. Samlet sett legger vi til grunn at det er en sannsynlig årsakssammenheng mellom vaksinasjon og disse 5 svært alvorlige tilfellene. Det er vaksinert 130.000 personer med AstraZeneca-vaksinen i Norge før vaksinen ble midlertidig tatt ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Forekomsten av denne alvorlige bivirkningen i Norge blir da 3,8 pr 100.000 vaksinerte. Dødelighetsfrekvensen blir 2,3 pr 100.000 vaksinerte. Den reelle risikoen for at disse hendelsene opptrer er vanskelig å gi et godt estimat på fordi tallene er små og usikkerheten forbundet med estimatene vil være store. Vi har derfor i de videre vurderingene valgt å forholde oss til frekvensene på henholdsvis 3,8 og 2,3 og at vi ikke har hatt som ambisjon å regne om dette til risikoestimerer.

Estimerer av dødsrater i alderskategorier

Alle estimerer er gjort ved at en statistisk modell først er tilpasset komplette registerdata på Covid-19-relatert død gjennom hele pandemien. Deretter er estimerer og prediksjoner beregnet fra modellen, inkludert 95% konfidensintervaller som indikerer usikkerheten til estimatene. Dette er altså en modellbasert glatting av data, siden data ellers kan være vanskelige å fortolke pga. tomme celler og stor variasjon i frekvenser fra dag til dag.

⁷ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	0,029 (0,016-0,048)	0,063 (0,035-0,1)
50-54	0,036 (0,022-0,056)	0,077 (0,047-0,12)
55-59	0,078 (0,051-0,11)	0,17 (0,11-0,24)
60-64	0,15 (0,098-0,21)	0,32 (0,22-0,45)
65-69	0,2 (0,13-0,28)	0,42 (0,28-0,59)
70-74	0,3 (0,2-0,43)	0,65 (0,44-0,9)

Tabell 3 Estimerte Covid-19-relaterte dødsrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

Hvis vi i det videre forholder oss til frekvensen av hendelser og dødelighet får vi at for kvinner i aldersgruppen 45-49 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 79 uker gi samme risiko for å dø av covid-19 sykdom som risiko for å dø av å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen (tabell 4).

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	79 uker	36 uker
50-54	63 uker	30 uker
55-59	29 uker	14 uker
60-64	15 uker	7 uker
65-69	11 uker	5 uker
70-74	8 uker	4 uker

Tabell 4 Estimert antall uker i forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet som gjør at risiko for død ved Covid-19-relatert infeksjon svarer til risiko for død ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Estimatenes bygger på dødelighetsestimatene i Tabell 1 og en frekvens av vaksinerelaterte dødsfall på 2,3 pr 100.000. Det legges også til grunn at frekvensen av vaksinerelaterte dødsfall er lik i alle aldersgrupper.

Ser vi på menn i aldersgruppen 65-69 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 5 uker gi omtrent samme risiko for død som risiko for død ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Ved å ta AstraZeneca-vaksinen ut av programmet vil imidlertid forsinkelsen i å bli vaksinert være cirka 1 uke.

Vaksinasjonsscenariene viser at for gruppene ned til 55-64 år med underliggende sykdommer, vil fravær av AstraZeneca-vaksinen og Janssen-vaksinen i programmet nesten ikke få noen merkbar effekt på fremdriften av programmet (cirka 1 uke). I disse aldersgruppen vil også risikoen for død ved å vaksinere med AstraZeneca være høyere enn den generelle risiko for død på grunn av covid-19. Dette siste estimatet er risiko for død knyttet til alderskategoriene som helhet. Det er ikke regnet på dødelighet i underkategoriene for de med underliggende sykdommer. I gruppene videre nedover mot 45 år, er det fortsatt kun 1 ukes forsinkelse ved å ta AstraZeneca ut av programmet, mens den relative risikoen for å dø av selve vaksinen (sammenlignet med risiko for død av naturlig infeksjon) øker. Skulle vi også ta Janssen-vaksinen ut av programmet, er forsinkelsen fremdeles ganske moderat ned til 45 år. Forsinkelsen er 1 uke for dose 1 og 0 uker for dose 2. Her vil forsinkelsen for også å ta ut Janssen-vaksinen øke noe og vil være 3 uker for dose 1 og 4 ukers forsinkelse for dose 2.

Det er viktig å merke seg at estimatene i tabell 2 baserer seg på dagens smittenivå i Norge. Det er i vedleggene gjort rede for ulike scenarier for endring i smittenivå. Slike endringer vil ha konsekvenser for de beregningene vi har gjort. Allikevel ser det ut til at med en dødelighetsfrekvens på 2,3 pr 100.000 vil det i Norge i dag generelt være en større risiko for død ved å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen enn risiko for å dø av sykdommen.

Det er også viktig å merke seg at disse estimatene ville sett helt annerledes ut ved et generelt høyere smittenivå i befolkningen og ved en annen vaksinasjonsstatus i befolkningen. Vi mener fremdeles at AstraZeneca-vaksinen er en god vaksine og at de alvorlige bivirkningene, som vi har vurdert her, er sjeldne. Men situasjonen i Norge er:

- Norge har kontroll på epidemien, med lave smittetall
- Norge har kommet langt i å vaksinere de eldste (og risikogruppene) og vi har derved redusert risiko for død hos de mest utsatte
- I Norge vil det i praksis være aktuelt å bruke vaksinen på de yngre aldersgrupper, fordi de eldste er vaksinert eller vil være vaksinert i nær fremtid
- Hos de aldersgruppene som gjenstår å vaksinere vil konsekvensene av å forskyve vaksinasjon med fra flere til mange uker allikevel gi en lavere dødelighet enn å vaksinere med AstraZeneca, dersom vi legger til grunn en dødelighetsfrekvens på 2,3 pr 100.000 som bivirkning ved å bruke denne vaksinen.

Samtidig skal det vektlegges at smitteverntiltakene som gjør at vi holder dagens smittenivå har en betydelig kostnad, både en økonomisk kostnad og en helsetaps-kostnad på grunn av andre helseeffekter enn de som er direkte knyttet til covid-19-infeksjonen. Dette behandles i mer detalj i senere avsnitt.

Risiko for intensivinnleggelser etter AstraZeneca-vaksinasjon

Datakilder, estimeringsmodeller etc.

Vi viser til analyser på dødsrater levert 8. april 2021. Analysene er stort sett identiske til disse. Vi inkluderer derfor her kun resultater, og noen spesielle merknader i forhold til intensivinnleggelser.

Spesielle

merknader

Analysene er gjort for 5-års aldersgrupper f.o.m 30-34 t.o.m. 70-74.

Dette gjelder spesielt den høye toppen med intensivinnleggelser rundt Uke 11, 2021. Når det beregnes en gjennomsnittsrate for ukene 12, 13 og 14 er de tre ukene altså spesielt høye, og dette kan endre seg raskt.

Det er vaksinert ca 130.000 personer med AstraZeneca-vaksinen i Norge før vaksinen ble midlertidig tatt ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Den observerte frekvensen av denne alvorlige bivirkningen i Norge blir da 3,8 pr 100.000 vaksinerte. I beregningene av hvor mange intensivinnleggelser bivirkningene av vaksinen vil kunne medføre, har vi forholdt oss til at alle personer med den alvorlige bivirkningen vil kreve intensivbehandling. Den reelle risikoen for at disse hendelsene opptrer er vanskelig å gi et godt estimat på fordi tallene er små og usikkerheten forbundet med estimatene vil være store. Vi har derfor i de videre vurderingene valgt å forholde oss til en observert frekvens på 3,8 pr 100.000 vaksinerte med AstraZeneca-vaksinen. Vi har ikke forsøkt å regne om dette til risikoestimer. Det betyr at man må ta forbehold om usikkerhet om reell risiko når man tolker teksten videre.

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
10-14	0,29 (0,24-0,34)	0,44 (0,37-0,52)
15-19	0,49 (0,43-0,55)	0,74 (0,65-0,84)
20-24	0,81 (0,73-0,89)	1,2 (1,1-1,4)
25-29	1,3 (1,2-1,4)	2 (1,8-2,1)
30-34	2 (1,8-2,1)	3 (2,8-3,2)
35-39	2,8 (2,6-3)	4,3 (3,9-4,6)
40-44	3,7 (3,4-4)	5,6 (5,2-6)
45-49	4,5 (4,1-4,8)	6,8 (6,3-7,3)
50-54	5,1 (4,7-5,5)	7,8 (7,2-8,3)

55-59	5,5 (5,1-5,9)	8,4 (7,7-8,9)
60-64	5,7 (5,2-6,1)	8,6 (8-9,2)
65-69	5,7 (5,2-6,1)	8,7 (8-9,3)
70-74	5,7 (5,2-6,2)	8,6 (7,9-9,3)

Tabell 5 Estimerte Covid-19-relaterte sykehusinnleggelsesrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke

Hvis vi i det videre forholder oss til frekvensen av dette alvorlige sykdomsbildet får vi at for kvinner i aldersgruppen 45-49 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 7 uker gi samme risiko for å bli innlagt på en intensivavdeling på grunn av covid-19 sykdom som risiko for å bli innlagt på en intensivavdeling ved å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen (tabell 6).

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
30-34	18 uker	9 uker
35-39	14 uker	7 uker
40-44	10 uker	5 uker
45-49	7 uker	4 uker
50-54	5 uker	2 uker
55-59	4 uker	2 uker
60-64	3 uker	2 uker
65-69	3 uker	1 uker
70-74	3 uker	2 uker

Tabell 6 Estimert antall uker i forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet som gjør at risiko for innleggelse ved intensivavdeling ved Covid-19-relatert infeksjon svarer til risiko for innleggelse i intensivavdeling ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Estimaten bygger på estimatene for innleggelse i intensivavdelinger i tabell 1 og frekvensen av vaksineindusert alvorlig sykdom på 3,8 pr 100.000. Det legges også til grunn at frekvensen av vaksinerelaterte alvorlig sykdom er lik i alle aldersgrupper.

Ser vi på menn i aldersgruppen 65-69 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 1 uke gi omtrent samme risiko for innleggelse på intensivavdeling som risiko for innleggelse på intensivavdeling ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Dette svarer til den forsinkelsen man får ved å ta AstraZeneca-vaksinen ut av programmet. Vi regner med at å ta vaksinen ut av programmet fører til en forsinkelse på 1-2 uker. Det betyr at menn i hele aldersspennet 74 – 50 år vil ha omtrent samme risiko for å bli lagt inn på intensivavdeling om man tar vaksinen ut av programmet eller om man beholder den i programmet. For andre aldersgrupper vil det være en gevinst å ta vaksinen ut av programmet.

Ut fra beregningene vil det å ta vaksinen ut av programmet ikke få stor betydning for intensivkostnadene i Norge, når man tar utgangspunkt i at smittetilstanden holdes på det nåværende nivå ved å tilpasse smitteverntiltakene til smittesituasjonen.

Sykehusinnleggelser

Datakilder, estimeringsmodeller etc.

Vi viser til analyser på dødsrater levert 8. april 2021. Analysene er stort sett identiske til disse. Vi inkluderer derfor her kun resultater, og noen spesielle merknader i forhold til sykehusinnleggelser.

Spesielle merknader

Analysene er gjort for 5-års aldersgrupper f.o.m 10-14 t.o.m. 70-74.

Dette gjelder spesielt den høye toppen med sykehusinnleggelser rundt Uke 11, 2021. Når det beregnes en gjennomsnittsrate for ukene 12, 13 og 14 er de tre ukene altså spesielt høye, og dette kan endre seg raskt.

Det er viktig å være klar over at dette også en tid fremover vil gjøre sykehusinnleggelsesratene mer avhengige av smittesituasjonen fra uke til uke, og det er dermed vanskeligere å gi pålitelige framskrivninger. For å reflektere dette har vi i Figur 3 lagt inn 20% stigende eller synkende trend pr. uke som eksempler, i motsetning til 10% som ble brukt for dødsfall.

Utover dette er beregningene de samme som for beregningene over.

Resultater

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
10-14	0,29 (0,24-0,34)	0,44 (0,37-0,52)
15-19	0,49 (0,43-0,55)	0,74 (0,65-0,84)
20-24	0,81 (0,73-0,89)	1,2 (1,1-1,4)
25-29	1,3 (1,2-1,4)	2 (1,8-2,1)
30-34	2 (1,8-2,1)	3 (2,8-3,2)

35-39	2,8 (2,6-3)	4,3 (3,9-4,6)
40-44	3,7 (3,4-4)	5,6 (5,2-6)
45-49	4,5 (4,1-4,8)	6,8 (6,3-7,3)
50-54	5,1 (4,7-5,5)	7,8 (7,2-8,3)
55-59	5,5 (5,1-5,9)	8,4 (7,7-8,9)
60-64	5,7 (5,2-6,1)	8,6 (8-9,2)
65-69	5,7 (5,2-6,1)	8,7 (8-9,3)
70-74	5,7 (5,2-6,2)	8,6 (7,9-9,3)

Tabell 7 Estimerte Covid-19-relaterte sykehusinnleggelsesrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100.000 uvaksinerte personer pr. uke

Risiko for sykehusinnleggelser etter AstraZeneca-vaksinasjon

Det er vaksinert ca 130.000 personer med AstraZeneca-vaksinen i Norge før vaksinen ble midlertidig tatt ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Den observerte frekvensen av denne alvorlige bivirkningen i Norge blir da 3,8 pr 100.000 vaksinerte. I beregningene av hvor mange sykehusinnleggelser bivirkningene av vaksinen vil kunne medføre, har vi forholdt oss til at alle personer med den alvorlige bivirkningen vil kreve sykehusbehandling. Den reelle risikoen for at disse hendelsene opptrer er vanskelig å gi et godt estimat på fordi tallene er små og usikkerheten forbundet med estimatene vil være store. Vi har derfor i de videre vurderingene valgt å forholde oss til en observert frekvensen på 3,8 pr 100.000 vaksinerte med AstraZeneca-vaksinen. Vi har ikke forsøkt å regne om dette til risikoestimer. Det betyr at man må ta forbehold om usikkerhet om reell risiko når man tolker teksten videre.

Hvis vi i det videre forholder oss til frekvensen av dette alvorlige sykdomsbildet får vi at for kvinner i aldersgruppen 40-44 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 1 uke gi samme risiko for å bli innlagt på sykehus på grunn av covid-19 sykdom som risiko for å bli innlagt på sykehus ved å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen (tabell 8).

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
10-14	13	9
15-19	8	5
20-24	5	3
25-29	3	2
30-34	2	1
35-39	1	-
40-44	1	-
45-49	-	-
50-54	-	-
55-59	-	-
60-64	-	-
65-69	-	-
70-74	-	-

Tabell 8 Estimert antall uker i forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet som gjør at risiko for innleggelse ved sykehus ved Covid-19-relatert infeksjon svarer til risiko for innleggelse i sykehus ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Estimaten bygger på estimatene for innleggelse i sykehus i tabell 1 og frekvensen av vaksineindusert alvorlig sykdom på 3,8 pr 100.000. Det legges også til grunn at frekvensen av vaksinerelaterte alvorlig sykdom er lik i alle aldersgrupper.

Ser vi på menn i aldersgruppen 30 - 34 år, vil en forsinkelse i vaksinasjon på 1 uke gi omtrent samme risiko for innleggelse i sykehus som risiko for innleggelse i sykehus ved å bli vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Forsinkelsen man får ved å ta AstraZeneca-vaksinen ut av programmet vil medføre en forsinkelse på ca. 10 uker for denne aldersgruppen. Dette betyr at i forhold til sykehusinnleggelser vil det å ta vaksinen ut av programmet kunne få en betydning, hvis vi legger til grunn at AstraZeneca-vaksinen har en effekt nær 100 % for å forebygge alvorlig sykdom som fører til sykehusinnleggelser. Vi ser at for menn over 34 år og kvinner over 44 år vil vaksinen gi en positiv effekt ved å forhindre sykehusinnleggelser. Forsinkelsen ved å ta ut denne vaksinen alene er allikevel ikke dramatisk, fordi forsinkelsen for alle aldersgrupper vil være ca. en uke. Dersom også Janssen-vaksinen tas ut blir disse effektene større. Vi har ikke gjort mer nøyaktige vurderinger av dette i besvarelsen av dette oppdraget.

Det minnes igjen om at alle estimatene baserer seg på at smittenivået holdes konstant ved at smitteverntiltakene tilpasses smittesituasjonen. Dette har både samfunnsøkonomiske kostnader og negative helsekonsekvenser. Dette behandles i mer detalj i senere avsnitt.

3. Vurderinger av forhold ved AstraZeneca-vaksinen

Bruk av Vaxzevria i Norge

Vaxzevria benytter forkjølelsevirus (adenovirus) fra sjimpans hvor genkoden for spike (S)-proteinet er satt inn i virusets genkode. Viruset er modifisert slik at de ikke kan formere seg og det kan dermed ikke gi sykdom. Vaksinen gis i to doser med anbefalt intervall på 9-12 uker. Vaxzevria fikk midlertidig markedsføringstillatelse i Norge 29.01.2021. På grunn av manglende data for graden av beskyttelse blant eldre personer ble vaksinen initialt kun tatt i bruk blant personer under 65 år i flere europeiske land. I Norge har Vaxzevria inntil nylig kun blitt bruk til personer under 65 år, og i stor grad til helsepersonell. På bakgrunn av gode effektdata ved bruk av vaksinen blant eldre personer i Storbritannia, ble det åpnet for bruk av vaksinen også til personer fra 65 år fra 9.mars 2021 i Norge og flere andre europeiske land. I Norge er kun 1350 personer over 65 år vaksinert med Vaxzevria.

Beskyttelse etter vaksinasjon med Vaxzevria (AstraZeneca)

Vaksinen har i fase III-studiene vist å gi beskyttelse på i underkant av 70 % mot symptomatisk covid-19 14 dager etter andre dose. Beskyttelsen ser ut til å være noe høyere ved bruk av intervall rundt 12 uker mellom dosene (Voysey 2021). Effekten etter første dose ligger på tilsvarende nivå som etter andre dose, og ser ut til å vare i minst tre måneder. En andre dose vil være viktig for beskyttelse over tid.

Oppfølgingsstudier fra Storbritannia har vist over 80 % effekt mot covid-19-relatert sykehusinnleggelse fra 3 uker etter *første* dose hos eldre i alderen ≥ 80 år (Vasileiou 2021; Bernal 2021). Effekt mot covid-19 infeksjon (med og uten symptomer) ligger på 60-70 % blant eldre og sykehjemspasienter (Bernal 2021; Shrotri 2021). Effekten mot infeksjon og sykehusinnleggelse etter den første vaksinedosen er i disse studiene vist å være like god som for vaksinen fra BioNTech/Pfizer.

Studier blant helsepersonell antyder at Vaxzevria har i underkant av 70 % beskyttelse mot infeksjon etter første dose, som tilsvarende det som er observert i fase III-studiene. Det mangler foreløpig gode direkte data for å kunne tallfeste graden av vaksinens effekt mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning. Sammenstilling av data fra pre-kliniske studier i aper, de kliniske studiene, epidemiologisk data på vaksineeffekt og epidemiologiske og virologiske data ved reinfeksjoner av SARS-CoV-2 og andre koronavirus, antyder at vaksinasjon vil ha effekt mot smittsomhet og smittespredning. Infeksjon blant vaksinerte vil sannsynligvis gi mildere og mer kortvarige symptomer, og dermed redusere smittsomhet fra disse.

Videre vaksinasjon av personer som har mottatt én dose Vaxzevria

De første som fikk AstraZeneca-vaksine i Norge ble vaksinert i uke 6, men fordi det kom så få doser i starten er de fleste vaksinert i uke 8-10. Dvs. at for de fleste vil det ikke være behov for en eventuell oppfriskingsdose før tidligst i uke 20. For de personene i Norge som er registrert å ha blitt vaksinert med en dose Vaxzevria, vil følgende alternativer foreligge fremover:

- *Tilby andre dose Vaxzevria når det foreligger mer kunnskap om bruk av dose 2 blant personer under 65 år*

Foreløpig er det kun rapportert om tilfeller av alvorlig blodpropp, blødning og lave blodplater etter første dose, men det er forholdsvis få vaksinerte som har rukket å motta andre dose vaksine internasjonalt. Siden mekanismen bak assosiasjonen mellom vaksinen og de alvorlige sykdomstilfellene er ufullstendig kjent, er det ikke kjent om dette kan oppstå etter andre dose blant de som ikke har fått tilsvarende symptomer etter første dose. Storbritannia har rapportert at de har vaksinert 800.000 med dose 2, og at de generelt ser mindre bivirkninger, men at de vil komme med fullstendige rapporter på dette når de har dataene klare. Det vil således komme mer kunnskap om risiko for sjeldne, alvorlige bivirkninger etter andre dose i månedene som kommer. Storbritannia⁸ og Italia⁹ har valgt å tilby dose 2 i alle aldersgrupper som har mottatt dose 1, så langt de ikke har fått alvorlige bivirkninger etter dose 1. Dersom det blir besluttet å ikke videreføre bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer under 65 år i Norge, vil de som nå har fått en dose sannsynligvis ikke få tilbud om en andre dose med denne vaksinen inntil slike data foreligger.

- *Avvente tilbud om en andre dose vaksine utover 12 uker*

Beskyttelsen mot covid-19 er god allerede noen uker etter første dose og vedvarer i minst 12 uker. Det kan også hende at beskyttelsen varer enda lenger. Det vil sannsynligvis komme resultater fra studier som ser på beskyttelse utover 12 uker som kan være viktige i denne vurderingen. Vaksinen fra Janssen som er basert på samme vaksineplattform, dvs. en virusvektorvaksine, gis som kun 1 dose og støtter at denne vaksineplattformen gir god beskyttelse etter bare en dose. Canada anbefaler allerede 16 uker mellom dosene, og Finland har diskutert å forlenge intervallet mellom Vaxzevria-dosene tilsvarende.¹⁰

- *Tilbud om en annen type koronavaksine som dose 2, for eksempel mRNA-vaksine*

Alle covid-19 vaksiner som er godkjente i Norge er basert på liknende antigen (S-proteinet). Det er dermed sannsynlig at beskyttelsen etter dose 1 vil kunne forsterkes også ved bruk av en annen vaksiner som dose 2. En blanding av ulike vaksiner kan eventuelt også gi bedre beskyttelse enn to doser av samme vaksine, fordi de to vaksinene stimulerer immunforsvaret på litt forskjellige måter. Ulike vaksiner som dose 1 og 2 er tidligere brukt ved vaksinasjon mot ebola, og covid-19 vaksinen Sputnik V bruker to ulike typer virusvektor. Dyrestudier i mus har vist lovende resultater for covid-19-vaksiner (mRNA- og adenovirusvektor-vaksiner) med tilsvarende eller høyere nivåer av antistoffer og forsvarsceller, men datagrunnlaget er sparsomt. Foreløpig foreligger det ikke kunnskap om sikkerhet og effekt ved blanding av ulike vaksintyper i mennesker, men det pågår studier på dette, blant annet i Storbritannia.¹¹

⁸ <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>

⁹ <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-italy-astrazeneca/italy-recommends-astrazeneca-covid-vaccine-only-for-over-60s-idUSKBN2BU3AC>

¹⁰ <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html#t2>

¹¹ <https://comcovstudy.org.uk/home>

Foreløpige resultater fra disse studiene vil sannsynligvis foreligge mot sommeren 2021. Frankrike og Tyskland har antydning at de vil gå for dette alternativet.^{12 13}

4. Mulighetene for å få tatt vaksinen i bruk igjen

Tillit til AstraZeneca-vaksinen og koronavaksinasjonsprogrammet

Vaksinasjon har tradisjonelt sett høy oppslutning blant innbyggere i Norge, og tillit til myndigheter og helsetjenesten har vært gjennomgående høy i løpet av hele pandemien, dog med svingninger. Vi ser det samme for koronavaksinasjon, det er god oppslutning for koronavaksinasjon og tilliten til myndigheter og helsetjenesten er solid. Erfaring fra andre vaksinasjonsprogram er at vaksinasjonsoppslutningen er skjør og henger tett sammen med tilliten til de anbefalinger som gis. Det er rimelig å anta at mange i denne siste tiden har bygget opp en skepsis mot vaksinen som vises i de gjennomførte undersøkelsene.

Etter at informasjonen om sannsynlige alvorlige bivirkninger ble kjent og AstraZeneca-vaksinen ble pauset i Norge, har det kommet mange meldinger om støtte for pausen, og bekymring og skepsis mot å la seg vaksinere med denne vaksinen. Skepsisen er rettet nokså spesifikt mot AstraZeneca-vaksinen. Det er vanskelig å tallfeste den reelle villigheten til å la seg vaksinere med denne vaksinen utfra en slik mer anekdotisk informasjon, men det er åpenbart også fra undersøkelser i befolkningen at skepsisen til denne vaksinen er stor. I møter med nordiske kolleger er det fra Finland, som har gjenopptatt vaksineringsen til de over 65 år, kommet frem informasjon om en betydelig skepsis og motstand. Fra Sverige, som også gjenopptok vaksinasjonen til den eldre befolkningen, har man i mindre grad fått inntrykk av at skepsis til AstraZeneca-vaksinen er et problem.¹⁴

De avgjørelser vi tar nå for denne vaksinen (og eventuelt andre vaksiner i koronavaksinasjonsprogrammet) vil kunne påvirke hele koronavaksinasjonsprogrammet. Hvis man ser det hele i et langt perspektiv, må vi være forberedt også på fremtidige pandemier og med vaksineutvikling og vaksineutrulling. De valg og avgjørelser vi tar nå kan også påvirke tilliten til fremtidige pandemihåndteringer. Det er derfor viktig å også ha langsiktig blikk i vurderingene som gjøres nå. Det kan bety en viss grad av føre-var-tankegang rundt de vurderinger og valg vi står i nå og fremover. Sammenhengen med en økt risiko for narkolepsi etter vaksinen som ble brukt under forrige influensapandemi i 2009-2010, har gitt opphav til spørsmål rundt vaksiner, vaksineutvikling og sikkerhet også i denne pandemien. Det er altså ikke bare en risikovurdering som må gjøres for her og nå-situasjonen, men den må også ta opp i seg vurderinger om fremtidig risiko

Undersøkelse om folks villighet til å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen

For å kunne få innsikt i hvordan informasjonsbehov, tillit og holdninger til koronavaksinasjon utvikler seg i befolkningen har FHI siden uke 45 i 2020 gjennomført en kvantitativ undersøkelse hver 14. dag i samarbeid med Mindshare og Norstat. Undersøkelsen gjøres i et representativt utvalg, bestående av

¹² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_cher_les_pers.pdf

¹³ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile

¹⁴ <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/acceptans-for-vaccination-mot-covid-19/>

1000 respondenter (4000 spurt, svarprosent på 25%), vektet på kjønn, alder og geografi i henhold til tall fra SSB. Datafangst gjøres ved hjelp av elektronisk datainnsamling, hvor e-postinvitasjon med en unik link blir distribuert mot et utvalg i Norstat sitt panel. En svakhet med elektronisk datafangst kan være at personer med lav digital kompetanse eller språkforståelse blir ekskludert. Den aktuelle undersøkelsen som det vises til ble gjennomført i uke 13-14.

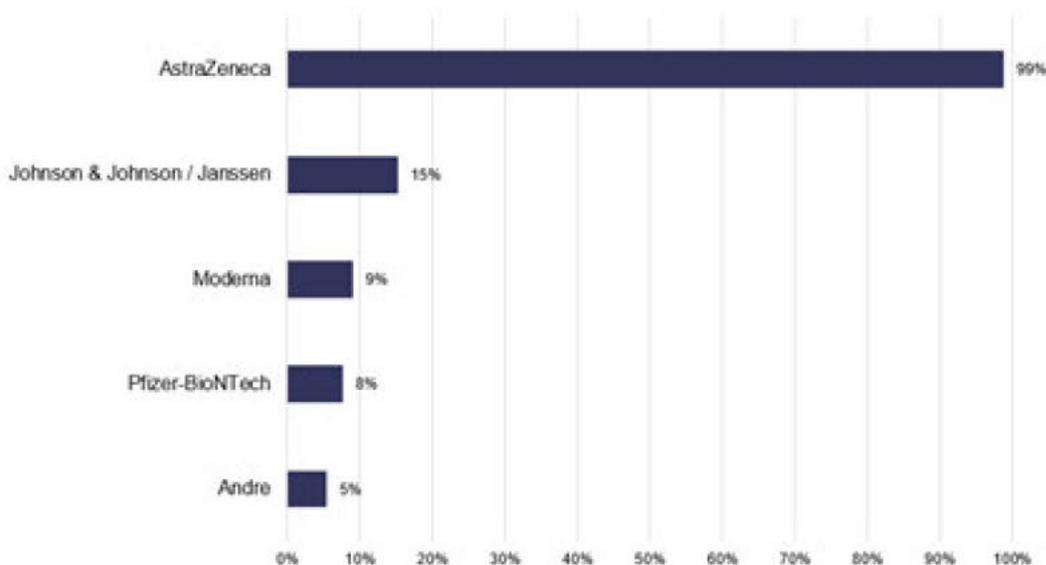
I tillegg har Folkehelseinstituttet sammen med statsforvalterne utviklet en spørreundersøkelse som ble sendt til kommunenes vaksinasjonskoordinatorene for å belyse kommunens arbeid med å sikre et likeverdig vaksinasjonstilbud til hele befolkningen. I samme undersøkelse ble det inkludert noen spørsmål om kommunikasjon og antakelser om villighet til å ta koronavaksine og eventuell skepsis. Undersøkelsen som ble gjennomført i uke 12 hadde høy svarprosent, og 92 prosent av kommunene deltok. Det er viktig å understreke at denne undersøkelsen representerer vaksinekoordinatorens synspunkt og er ikke representativ for befolkningens holdninger. Den gir innsikt i hvordan vaksinekoordinatorene opplever tilslutning og skepsis angående vaksinasjonsprogrammet.

Oppsummering av funn fra de to undersøkelsene

Andelen som ønsker å vaksinere seg er høy (82%), det er den høyeste oppslutningen siden målingen startet høsten 2020. Ønsket om vaksinasjon er lik blant menn og kvinner. Det er høyest oppslutningen om vaksinasjon blant de eldste og de med høyest utdanning. Det er lavest oppslutning i aldersgruppen 30–39 og blant de med lavest utdanning.

I befolkningsundersøkelsen ser vi høy grad av skepsis (76%) til minst en av vaksinene (n=1000). Det er høyere skepsis blant kvinner (83 %) enn menn (69%). Skepsisen er høyest blant de eldste (81%), mens de minst skeptiske er i aldersgruppen 30-39 år (67%). Det er ikke noe signifikant forskjell i skepsis blant de med høy og lav utdanning. De som svarte at de var skeptiske til en eller flere av vaksinene fikk oppfølgingsspørsmålet «hvilke(n) koronavaksine er du skeptisk til å ta?». Det var mulig å krysse av for flere vaksiner. 99 prosent av de respondentene som var skeptiske til minst en av vaksinene (n=755), svarte at det var AstraZeneca-vaksinen de var skeptiske til å ta. Noen var også skeptisk til Janssen-vaksinen (15%), Moderna (9%) og BioNTech/Pfizer (8%), se figur 1.

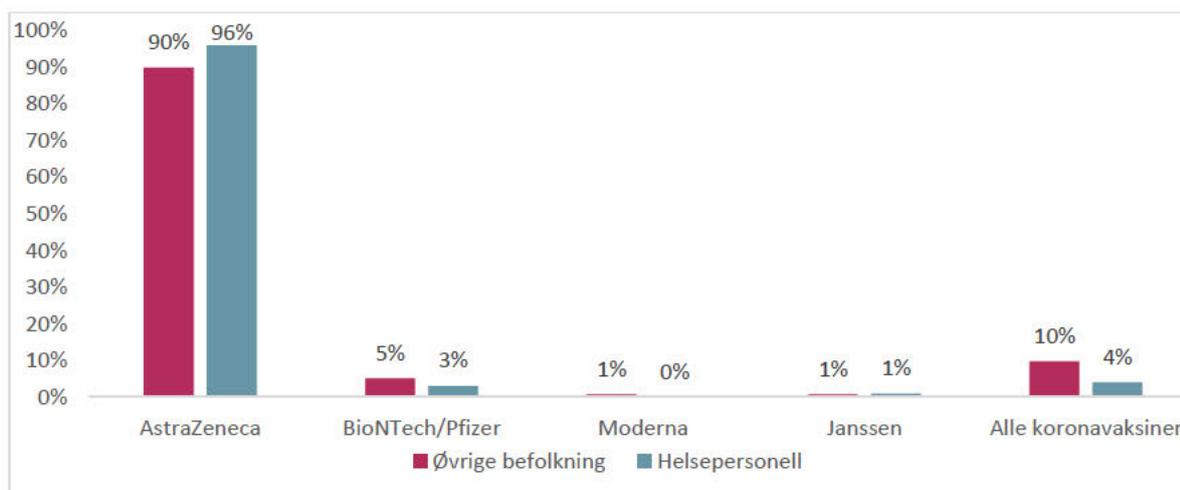
«Hvilke(n) koronavirusvaksiner er du skeptisk til?»



Norstat, n=755

Figur 1. Resultat fra befolkningsundersøkelsen; De som svarte at de var skeptiske til en eller flere av vaksinene fikk oppfølgingsspørsmålet «hvilke koronavirusvaksiner er du skeptisk til å ta?». Det var mulig å krysse av for flere vaksiner

I kommuneundersøkelsen vurderte kommunenes vaksinekoordinatorer at 88% av helsepersonell og 81% av befolkningen vil være skeptisk til å ta en eller flere koronavirusvaksiner fremover. De som svarte ja på at de antok at det var skepsis blant befolkningen og helsepersonell fikk oppfølgingsspørsmålet «hvilken av koronavirusvaksinene mener du helsepersonell og befolkningen er skeptisk til». 90 prosent av vaksinekoordinatorene antar at befolkningen vil være skeptisk og 96 prosent av vaksinekoordinatorene antar at helsepersonell vil være skeptiske til AstraZeneca-vaksinen, se figur 2.



Figur 2 Svar fra kommuneundersøkelsen på spørsmålet: «hvilken av koronavirusvaksinene mener du helsepersonell og befolkningen er skeptisk til»

Med forbehold om undersøkelsenes representativitet gis det et tydelig inntrykk av stor grad av skepsis knyttet til en fremtidig bruk av AstraZeneca-vaksinen. Det er ikke mulig å anslå hva dette vil bety for opptak i ulike aldersgrupper dersom vaksinen brukes fremover i programmet, men denne informasjonen gir grunn til å tro at antakelsen om at vaksinedekningen vil være lik uansett hvilke vaksiner som tilbys, er for optimistisk. Det er heller ikke mulig på dette tidspunktet å fastslå hvilken innvirkning en gjeninnføring av AstraZeneca-vaksinen vil ha på tillit til myndigheter og helsetjenesten sine beslutninger og anbefalinger, det samme gjelder en innføring av Janssen-vaksinen.

Muligheter for AstraZeneca-vaksinen videre

Både for AstraZeneca-vaksinen og andre virusvektorvaksiner vil det være tre muligheter:

1. Avstå fra å bruke vaksinen i programmet
2. Bruke den til enkelte grupper som har antatt mindre risiko for bivirkninger og/eller større nytte av vaksinen. Det er da primært tilbud til eldre som er aktuelt
3. Tilby den frivillig til alle eller deler av befolkningen

Per nå er det i det norske koronavaksinasjonsprogrammet slik at man må takke ja eller nei til det tilbudet du får, og dersom man takker nei vil man ikke få et nytt tilbud før eventuelt på et langt senere tidspunkt. Logistisk er dette enklest. Hvis det er en stor skepsis i befolkningen, og man skulle tilbudt AstraZeneca-vaksinen, eller andre vaksiner det er skepsis til, vil man kunne risikere at mange takker nei til vaksinasjonstilbudet. Det vil kunne gi lavt opptak, og særlig er dette alvorlighvis det er eldre og dermed de med høyest risiko som takker nei. Som det er beskrevet tidligere, har vi så langt begrenset kunnskap om disse alvorlige bivirkningene er mindre hyppige hos eldre

Å tilby vaksinen med en større grad av valgfrihet, enten til alle eller til de eldste, vil kreve svært god informasjon for å sikre at valget tas under et informert samtykke. En slik form for informasjon rundt en sjelden men svært alvorlig bivirkning veid opp mot risiko for alvorlig forløp av covid-19, vil inneholde svært mange elementer og være krevende å få til på en god måte innen rammen av et vaksinasjonsprogram. Det er etisk problematisk å flytte dette ansvaret fra helsemyndighetene til den enkelte. Det vil da fortsatt kunne oppstå tilfeller av alvorlige bivirkninger som vil ha konsekvenser utenfor den enkelte, både dens nærmeste, men også i samfunnet. Slike tilfeller vil kunne skape utrygghet og uro rundt hele vaksinasjonsprogrammet. Å tilby vaksinen frivillig innebærer at alle må få opprettholdt plassen i køen for et annet alternativ. Oppsiden med å ta imot tilbudet om AstraZeneca-vaksinen frivillig er da at du får et tilbud tidligere enn du ellers ville fått. For de eldste vil denne oppsiden kunne bestå i bare å få vaksinen 1 til 2 uker tidligere. Gitt argumenter i kapittel 2 er det vanskelig å forsvare en slik frivillighet hos yngre aldersgrupper med lite risiko for alvorlig forløp av covid-19 men antatt større risiko for alvorlige bivirkninger.

Det er heller ikke slik at det å tilby vaksinen på et mer frivillig grunnlag er en enkel løsning. Det vil i kommunene bety at det må etableres en separat mekanisme for å tilby vaksinen. Man vil da måtte finne egne måter å tilby denne vaksinen til aktuelle aldersgrupper, sikregod informasjon til alle som aksepterer dette tilbudet og sikre at de som takker ja til tilbudet tas ut av den ordinære køen. En slik innsats må veies opp mot hva man tror man kan få ut av dette.

Juridiske vurderinger

Helsedirektoratet har vurdert fire juridiske spørsmål som oppstår i forbindelsen med bruken av vaksiner med ukjent risikoprofil. Disse gjelder samtykke, ulikt tilbud om vaksine til forskjellige grupper i samfunnet, spørsmål om rekvirering av legemidler med ukjent risikoprofil og pasientskadeerstatning.

Hovedkonklusjonene er sammenfattet under, mens hele notatet fra Helsedirektoratet er vedlagt oppdragsbesvarelsen:

- Det skal opplyses om risiko, og mulige bivirkninger, samt usikkerheter knyttet til vaksine for at samtykke skal være gyldig
- Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram gir Folkehelseinstituttet vide rammer for å tilby ulike vaksiner til ulike grupper
- Det er ingen særskilte regler for ordinering av nye vaksiner. Det må på vanlig måte foretas en faglig medisinskfaglig forsvarlighetsvurdering av pasienten opp mot risiko for bivirkninger
- Ved stans av AstraZeneca vil ikke den som har fått første dose ha et rettslig krav på å få samme vaksine videre, men kan tilbys annen vaksine.
- Vaksiner som inngår i koronavaksinasjonsprogrammet, gir best erstatningsrettslig vern for mottakere av vaksinen

5. Andre Lands vurderinger

Vurderinger i de andre nordiske landene

Folkehelseinstituttet har regelmessige møter og nært samarbeid med våre søster-institutt i Danmark, Sverige, Finland og Island. Særlig har vi i forbindelse med oppdagelsene av disse sjeldne bivirkningene hatt et nært samarbeid med Danmark, både ved å gjennomføre registeranalyser, på vaksinefaglig nivå og på ledernivå.

Alle de nordiske landene har begrenset bruken av AstraZeneca-vaksinen. Danmark pauset bruk av AstraZeneca-vaksinen etter melding om et dødsfall 11. mars, og Norge besluttet samme dag å gjøre det samme. De andre nordiske landene besluttet deretter pause og så gjenopptagelse av vaksiner i eldre aldersgrupper når EMA kom med sin første uttalelse den 18. mars.

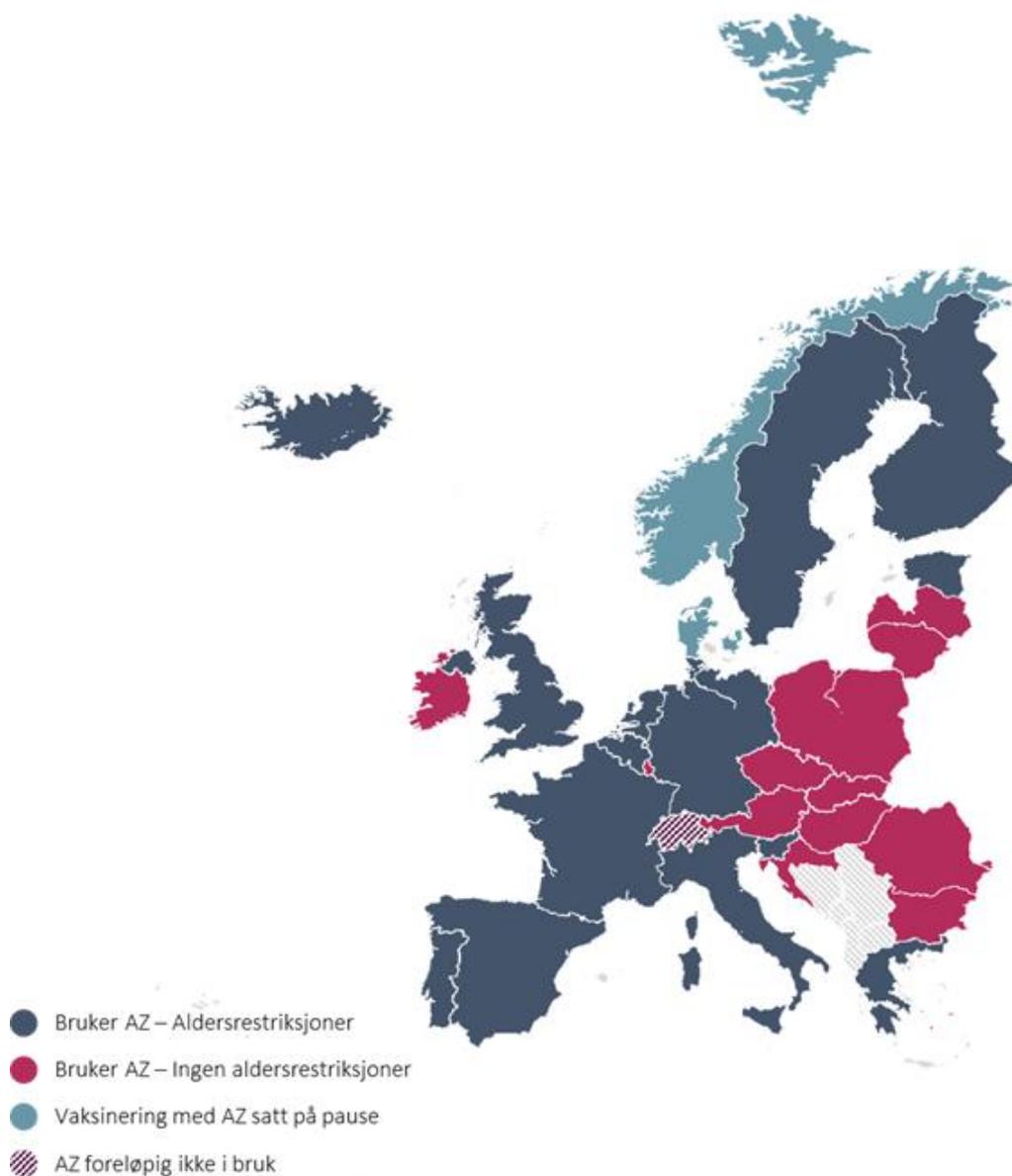
I møter med de nordiske landene er det tydelig at alle de nordiske landene har vurdert situasjonen ganske likt, at disse alvorlige men sjeldne bivirkningene gjør at det er grunn til å avstå fra å bruke vaksinen i alle aldersgrupper frem til bedre kunnskap foreligger. At Sverige, Finland og Island vurderte gjenopptakelse i de eldre aldersgruppene, mens Danmark og Norge valget å fortsette pausen bygger ikke på en grunnleggende forskjellighet i vurderingene, men ulik vektning i risikovurderingene og ulik situasjon i landene. Sverige har fortsatt en annen smittesituasjon enn i de øvrige landene.

Utfra den informasjonen vi har, er det rapportert om 3 tilfeller med den sjeldne bivirkningen i både Sverige og Finland og to i Danmark. I alle land har hendelsene skjedd hos personer 60 år eller yngre. Det er så langt ikke rapportert om slike tilfeller hos eldre i Finland og Sverige etter at de har gjenopptatt vaksinasjon i disse aldersgruppene.

Vurderinger i andre europeiske land

Folkehelseinstituttet har også hatt dialog med andre europeiske land, og utvekslet kunnskap og erfaringer. Det er tydelig at de samme risikovurderinger gjøres i andre land, og igjen er det i stor grad konteksten inkludert smittesituasjonen i det enkelte land som avgjør videre bruk av AstraZeneca-vaksinen. Det er ingen land Folkehelseinstituttet har vært i kontakt med som ikke ser alvorlet i situasjonen og vurderer følgene for befolkningen og vaksinasjonsprogrammet nøye med hensyn på videre bruk av vaksinen.

En god del europeiske land tok en pause i bruk av vaksinen initialt, men gjenopptok bruken da EMA kom med sin første uttalelse. Som det vises i figur 3 har de fleste land i det vestlige Europa nå etter EMA sin nye uttalelse 7. april innført en aldersgrense for bruken av vaksinen. De fleste bruker nå vaksinen bare til de eldste. Storbritannia har satt denne grensen ved 30 år, og begrunner det i at i aldersgrupper 30 år eller eldre så er faren for å bli innlagt på intensivavdeling som følge av covid-19 større enn faren for den alvorlige bivirkningen. Dette er basert på britiske data, men det knytter seg usikkerhet til komplettheten i de rapporterte tilfellene av alvorlige bivirkninger. Storbritannia er imidlertid fortsatt i en helt annen smittesituasjon enn Norge. Frankrike har satt en aldersgrense ved 55 år, men de sier at de kan komme til å endre denne anbefalingen avhengig av nye data fra bivirkningsovervåkingen.¹⁵



Figur 3 Oversikt over bruk av AstraZeneca i andre europeiske land

¹⁵ Mer om Storbritannias vurderinger kan leses her: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>.

Vurderinger av den internasjonale dimensjonen

AstraZeneca sin vaksine er en effektiv vaksine, og viktig for mange land i kampen mot koronapandemien. Den er en av Covax-samarbeidets viktigste vaksiner, og er i ferd med å ruller ut i mange av verdens fattigere land. Risikovurderinger for bruk av AstraZeneca-vaksinen vil være forskjellige i ulike land, og vurderinger rundt smittesituasjonen, belastningen på helsevesenet og tilgangen på andre typer vaksiner er viktige elementer. Det er derfor også fra EMA poengtert at man må gjøre landbaserte vurderinger av hvordan man vurderer nytten ved vaksinasjon opp mot risikoen for de sjeldne alvorlige bivirkningene. Vi gjør derfor vurderinger basert på den norske konteksten, hvor smittesituasjonen hele tiden har vært under stor grad av kontroll og hvor vi har andre vaksiner tilgjengelig. Vi understreker imidlertid at dette ser svært forskjellig ut i andre land og andre deler av verden. Det betyr at det også i Norge ville vært aktuelt å bruke AstraZeneca-vaksinen hvis situasjonen hadde vært annerledes.

Det er viktig å fremheve at beslutningen er tatt basert på en norsk kontekst der vi snart har vaksinert de med høyest risiko for alvorlig forløp av covid-19 og hvor vi nå skal vaksinere yngre og friske personer med svært lav risiko for å dø eller havne på sykehus dersom de blir smittet med koronaviruset. Vi har i Norge god kontroll på epidemien, på grunn av tiltak som er tilpasset situasjonen og har som mål å holde kontroll med epidemien. Kapasiteten i helsevesenet er tilfredsstillende. Videre bør det poengteres at dersom Norge skulle få en tredje bølge med økt belastning på helsevesenet og et uforholdsmessig høyt antall covid-19-relaterte sykehusinnleggelses og dødsfall, og dersom vi ikke hadde tilgang til andre typer covid-19-vaksiner, ville vurderingene rundt bruken av Vaxzevria vært annerledes, slik den er i mange andre land i verden.

6. Vurderinger av helseeffekter ved forlenget høyt tiltaksnivå som følge av å ikke bruke AstraZeneca-vaksinen

- Det som vurderes er helsegevinster og helsetap ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen. Dette skiller seg fra noen av vurderingene ovenfor, som beskriver konsekvenser av å benytte disse vaksinene.
- Helsegevinster ved å ikke benytte AZ-vaksinen som vurderes er hhv. unngåtte bivirkninger og eventuelle gevinster som skyldes høyere tillit til vaksinasjonsprogrammet. I tillegg vil det være en gevinst i å heller bruke mRNA-vaksiner, fordi disse antas å beskytte bedre mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning.
- Helsetap som vurderes er helsetap grunnet sykdom med covid-19, helsetap grunnet reduserte helsetjenester for andre pasientgrupper, samt helsetap som skyldes tiltakene der det kunnskap er tilgjengelig.
- Helsetap knyttet til nedstengning kan være vanskeligere å beregne enn helsetap knyttet til covid-19, men vektlegges på samme måte der det finnes kunnskap

Departementet har spurt om «Hvilke aspekter av helsegevinst vurderes og hvordan vektlegges helsetap ved å stenge ned samfunnet som følge av å ikke benytte AZ-vaksinen?»

Det er særlig to typer helsegevinster som kan følge av å ikke benytte AZ-vaksinen. Det ene er helsegevinster knyttet til unngåtte bivirkninger fra AstraZeneca-vaksinen, sammenlignet med mRNA vaksinene. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 1. Det andre er potensiell helsegevinst som følge av

høyere tillit til koronavaksinasjonsprogrammet og vaksinasjon generelt. Dette er pt ikke dokumentert, men det er grunn til å tro at en anbefaling om videre bruk av AstraZeneca-vaksinen vil kunne føre til lavere tiltro i befolkningen til vaksinasjonsprogrammet generelt. Dette vil kunne gi lavere vaksinasjonstempo og vaksinasjonsgrad på sikt, og at også pasienter i risikogrupper takker nei til vaksine. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 4. En tredje type helsegevinst ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen vil kunne komme av at de aktuelle personene heller benytter en mRNA-vaksine. MRNA-vaksinene antas å beskytte noe bedre mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning.

Det er tre typer helsetap knyttet til å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen. Alle skyldes forsinket utrulling av vaksinasjon. Det ene er helsetap knyttet til covid-19 infeksjon i form av sykdom, død og senfølger etter gjennomgått infeksjon. Det andre er helsetap grunnet reduserte helsetjenester for andre pasientgrupper. Det tredje er helsetap som kan tilskrives tiltakene/nedstengningen. Dette kan være helsetap knyttet til bl.a. sosial isolasjon, psykiske lidelser, og rus, men det er fortsatt manglende kunnskap på området.

Flere forhold må tas hensyn til ved vurdering av helsetap. Potensielt helsetap knyttet til covid-19 og potensielt helsetap knyttet til tiltakene kan ikke uten videre legges sammen ettersom et høyt tiltaksnivå kan forhindre økning i covid-19 sykdom. Helsetapet knyttet til covid-19 og/eller nødvendig tiltaksnivå forventes uansett å falle utover i pandemien ettersom en større andel av befolkningen og personer i risikogrupper er vaksinert. (Som beskrevet tidligere i dokumentet forventes forsinkelsen ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen å være svært liten. Det gjør at helsetapet knyttet til å la være å bruke AZ uansett vil være svært begrenset.) I tillegg til å vurdere totale helsegevinster og totale helsetap på samfunnsnivå, må man vurdere forholdet mellom de to innad i ulike grupper og hos enkeltindivider.

Helsegevinstene og helsetapene beskrevet her kan inngå i en mer omfattende nytte-kostnadsvurdering. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 7 under.

7. Overordnede samfunnsøkonomiske vurderinger

Departementet har bedt om «overordnede samfunnsøkonomiske vurderinger av gevinst og kostnad ved å ikke benytte a) AZ-vaksinen og b) Janssen-vaksinen.

Verdi og begrensninger i samfunnsøkonomisk vurdering

En samfunnsøkonomisk vurdering av gevinster og kostnader kan være en verdifull del av et beslutningsgrunnlag på flere måter. Slike vurderinger er gjerne forholdsvis brede og dekker en rekke ulike gevinster og kostnader for samfunnet. De er normalt ikke begrenset til verdiskapning og produksjonsvirkninger og kan inkludere helsetap. En samfunnsøkonomisk vurdering bidrar gjerne også med en strukturert, transparent analyse og oppstilling av resultater. Selv der det er betydelig usikkerhet om estimatene kan en samfunnsøkonomisk vurdering bidra til å belyse størrelsesorden for de ulike gevinstene og kostnadene.

En samfunnsøkonomisk vurdering vil vanligvis ikke dekke alle relevante aspekter for en beslutning og må suppleres av andre analyser og vurderinger, jf. utredningsinstruksen. Vurderingen nedenfor har også en rekke begrensninger. Departementet har etterspurt en overordnet vurdering, og vurderingen her er på ingen måte en fullstendig samfunnsøkonomisk analyse. Vurderingen dekker ikke alle gevinster og kostnader og heller ikke alle relevante fordelingsvirkninger. Det er gjort en rekke

forenklinger, og det er stor usikkerhet ved estimatene og situasjonen fremover. Den overordnede vurderingen viser ikke hvordan forholdet mellom nytte og kostnad er for ulike befolkningsgrupper, og for enkeltindivider kan nytte-kostnads-forholdet være forskjellig fra nytte-kostnads-forholdet for samfunnet. Vurderingen nedenfor er også avgrenset til befolkningen i Norge.

Forenklet oversikt over konsekvenser og sammenhenger

En overordnet vurdering av gevinst og kostnad kan følge en forenklet logisk modell som vist nedenfor.



Figur 4 Logisk modell for vurdering av gevinst og kostnad

Modellen illustrerer hvordan evt. beslutning om å ikke benytte AstraZeneca- og/eller Janssen-vaksine kan gi tre typer implikasjoner for videre vaksinasjon med påfølgende utfall. Det legges til grunn at hovedalternativet til å benytte AZ- og Janssen-vaksinene er at de aktuelle personene får tilbud om en annen vaksine på et senere tidspunkt.

- Beslutning om å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen vil gi redusert bruk av denne vaksinen og færre bivirkninger, også sammenlignet med det vi vet om mRNA-vaksinene. Dersom personene som ville tatt AstraZeneca-vaksinen aldri vil ta en annen vaksine, så vil en beslutning om å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen føre til at man mister de positive effektene som denne vaksinen gir, både for de vaksinerte og for smittespredning. Det er imidlertid mer sannsynlig at de som ville tatt AstraZeneca-vaksinen heller benytter en annen vaksine på senere tidspunkt. Dersom dette er en mRNA-vaksine kan det å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen gi en viss helsegevinst grunnet at mRNA-vaksinene hittil har vist å beskytte noe bedre mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning. Forsinkelsen i vaksinasjon knyttet til dette dekkes i kapittel 2. Disse gevinstene knyttet til å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen kan også gjelde Janssen-vaksinen, men dokumentasjonen er usikker.
- Beslutning om å ikke benytte AstraZeneca- og/eller Janssen vaksine forventes å redusere det generelle vaksinasjonstempoet på kort og trolig mellomlang sikt. Dette forventes å gi helsetap grunnet covid-19 sykdom, helsetap for andre pasienter grunnet forsinket behandling i helsetjenesten, redusert verdiskapning og flere andre typer helse- og velferdstap.
- Beslutning om å ikke benytte AstraZeneca- og/eller Janssen vaksine kan bidra til å opprettholde høy tillit til koronavaksinasjonsprogrammet og dermed hvor mange som vil ta imot vaksine på kort, mellomlang og/eller lang sikt. Det kan bety at vaksinasjonen totalt sett går raskere, noe som forventes å bl.a. gi mindre helsetap fra covid-19 sykdom, mindre helsetap for andre pasienter, og/eller mindre reduksjon i verdiskapning.

En slik forenklet modell har flere begrensninger. Flere indirekte og langtidseffekter er ikke fremhevet. Det gjelder bl.a. helsetap som følge av redusert verdiskapning. Modellen viser heller ikke hvordan helsetap fra covid-19 sykdom og helsetap knyttet til tiltakene i praksis ofte vil balanseres mot hverandre.

Gevinster ved å *ikke* benytte AstraZeneca- og/eller Janssen-vaksinene

Gevinster ved å ikke benytte de to vaksinene kan være knyttet til bivirkninger, til effekt sammenlignet med erstatningsvaksinene og til tillit til vaksinasjonsprogrammet. De tre er oppsummert i tabellen nedenfor og nærmere omtalt i andre deler av oppdragsbesvarelsen.

Type gevinst	Forenklet kvalitativ eller kvantitativ oppsummering	Forbehold og andre kommentarer
Unngåtte bivirkninger	Å ikke benytte AZ-vaksinen videre kan muligens hindre opptil 10 dødsfall knyttet til bivirkninger.* Det finnes ikke grunnlag for å gjøre tilsvarende beregninger for Janssen-vaksinen	Svært begrenset dokumentasjon; ikke sammenlignet med forekomst i uvaksinert del av befolkningen eller med bivirkningsprofil til mRNA-vaksinene; estimatet har lagt til grunn at alle planlagte doser av AZ-vaksinen i programmet blir brukt, noe som vil kreve at vaksinene ikke bare benyttes for de eldre.
Bedre effekt av erstatningsvaksine	mRNA-vaksinene, dersom de brukes i stedet, har vist å beskytte noe bedre mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning enn AZ-vaksinen og muligens Janssen-vaksinen	Begrenset dokumentasjon, særlig for AZ-vaksinen; helsegevinster ved å ikke benytte AZ- og/eller Janssen-vaksinene knyttet til effektforskjeller er pt vanskelig å tallfeste; kostnadene ved forsinket vaksinerings er behandlet nedenfor.
Høyere tillit til vaksinasjon i befolkningen	Risiko for at anbefaling om å benytte AZ- og/eller Janssen vaksinene vil redusere tillit til koronavirusvaksinasjonsprogrammet og redusere hvor mange som ønsker å motta også andre vaksiner. Å ikke anbefale disse vaksinene kan derfor muligens bidra til høyere tillit.	Undersøkelsene omtalt ovenfor indikerer stor skepsis mot AZ-vaksinen, men det foreligger ikke noe direkte dokumentasjon for effekt av evt. anbefaling for opptak av andre vaksiner; konsekvensene vil kunne være store.
* Estimater er svært usikkert. Det er basert på en dødelighetsfrekvens på 2,3 per 100.000 vaksinerte omtalt ovenfor. Det er videre lagt til grunn at alle planlagte doser av AZ-vaksinen blir brukt, noe som vil innebære at		

litt over 400,000 personer får sin første dose med AZ-vaksinen fremover dersom man velger å benytte vaksinen videre.

Tabell 9 Mulige gevinster ved å ikke benytte AstraZeneca og/eller Janssen

Kostnader ved å ikke benytte AstraZeneca og/eller Janssen

Det har ikke vært tid til å gjøre større nye analyser av samfunnsøkonomiske kostnader for dette oppdraget. Beregninger av flere av de ulike kostnadene er imidlertid blitt gjort i rapportene fra ekspertgruppene ledet av Steinar Holden publisert mars og april i år.¹⁶ Dette brukes som utgangspunkt for en to-steps prosedyre. Vi anslår først kostnader per uke forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet. Deretter kan dette anslaget kombineres med anslag for antall ukers forsinkelse.

Tabellen nedenfor sammenstiller estimater basert på ekspertgruppens beregninger av kostnader ved ulike fremtidsscenarioer for epidemien og tilhørende tiltak. Estimaten som presenteres her er enten knyttet til hhv. scenarioet «kontrollere videre og lokalt» i første rapport og basisalternativet i andre rapport. Beregningene bygger på en rekke forutsetninger, og det er knyttet betydelig usikkerhet til estimatene. Dette og en rekke forbehold er nærmere beskrevet i ekspertgruppens rapporter.

I tillegg til usikkerhet knyttet til ekspertgruppens beregninger er det betydelig usikkerhet i oversettelsen av disse til estimater for kostnader ved forsinkelser i vaksinasjonsprogrammet. Et forhold er i hvilken grad en gjennomsnittlig uke representerer de ukene som blir påvirket av eventuell forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet. Estimaten i tabellen viser kostnader for en gjennomsnittlig uke i de periodene ekspertgruppen har beregnet total kostnader. For dødsfall gjelder det perioden 8/3-1/9 i år og for verdiskapning gjelder det hele 2021. Forsinkelser grunnet ikke bruk av Janssen-vaksinen vil hovedsakelig påvirke uker der store deler av den eldre befolkningen er vaksinert. Et annet forhold er at ny kunnskap er tilkommet etter at ekspertgruppens beregninger ble gjort. Det er nå bedre dokumentert at vaksiner har en god effekt på smittespredning, noe som vil bety at kostnadene ved forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet kan være noe lavere enn det som er oppgitt i tabellen. Et tredje forhold er at dersom det besluttes å ikke benytte AstraZeneca- og/eller Janssen-vaksinen kan ulike kompenserende tiltak være aktuelle, som for eksempel utsatt andredose av andre vaksiner, noe som også kan redusere kostnadene ved forsinkelse. Det tre forholdene peker i retning av lavere kostnader enn det som oppgis i tabellen. Andre mulige hendelser kan imidlertid øke kostnadene ved en forsinkelse, inkl. nye varianter og/eller redusert etterlevelse som fører til høyere forekomst av smitte. I tillegg vil sannsynligheten for smitte reduseres jo flere er vaksinerte.

¹⁶ <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/samfunnsokonomisk-vurdering-av-smitteverntiltak-covid-19>

Type kostnad	Estimat basert på ekspertgruppe (Holden 3)	Oversettelse til kostnader ved forsinkelse av programmet
Tap av liv pga. covid-19	15 dødsfall → 212 QALYs → 0,3 mrd kr	Forsinkelser grunnet ikke bruk av Janssen-vaksinen vil hovedsakelig påvirke uker der store deler av den voksne befolkningen er vaksinert. Gitt dette, ny kunnskap om vaksinenes virkning og evt. kompenserende tiltak kan kostnadene for disse ukene være lavere enn indikert i forrige kolonne. Høyere enn forventet smittenivå kan øke kostnadene.
Tap av helse-relatert livskvalitet pga. covid-19	24 QALYs → 0,04 mrd kr	
Helsetap for andre pasientgrupper	133 QALYs → 0,2 mrd kr	
Verdiskapning	1,5 mrd kr	
Andre helse- og velferdstap	0,2-0,8 mrd kr knyttet til økte psykiske plager + ikke tallfestede tap	

Tabell 10 Kostnader knyttet til forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet (per uke)

Estimatet på 15 dødsfall per uke er trolig for høyt med tanke på forventet situasjon i de ukene som primært blir påvirket av eventuelle forsinkelser i vaksinasjonsprogrammet (det har til sammenlikning vært rundt 10 dødsfall per uke mens enda en stor del av den eldre befolkningen ikke er fullvaksinert). De ukene som forventes å bli mest påvirket av å ikke benytte Janssen-vaksinen vil representere en situasjon der en betydelig andel av den voksne befolkningen være vaksinert, inkludert risikogruppene. Modellen som ligger til grunn for beregningen av 15 dødsfall per uke justerer reproduksjonstallet slik at antall innleggelses kan ligge opp mot 200, og en slik modell kan tillate flere innleggelses og flere dødsfall i tiden fremover enn vi faktisk kommer til å gjøre. Når det gjelder dødsratene for ulike aldersgrupper presentert ovenfor dekker disse kun aldergruppen 45-74 år.

Som nevnt dekker ikke tabellen alle typer kostnader, og estimatene for hver type kostnad trenger heller ikke være fullstendig dekkende. Det gjelder særlig helse- og velferdstap som er vanskelige å tallfeste på nåværende tidspunkt.

Tabellen gjengir ekspertgruppens forsøk på å tallfeste helsetap relatert til psykisk sykdom og deretter utrykke tapet i kroner. Dette er et usikkert anslag, basert på egenrapporterte psykiske plager og ikke faktisk forekomst av psykiske lidelser og selvmord.

Andre ikke-tallfestede effekter relatert til psykisk helse, velferd og opplevd livskvalitet må også vurderes, og er omtalt både i rapportene fra ekspertgruppen og i Folkehelseinstituttets og Helsedirektoratets besvarelser på andre oppdrag, inkludert oppdrag 289 og 346. Helse- og velferdstap kan blant annet komme som følge av langvarig ensomhet, isolasjon, tapt samvær med familie, venner, støtteapparat og nettverk, tapt læring, skadelig hjemmemiljø, permitteringer og arbeidsledighet, bortfall av kulturelle opplevelser og restriksjoner på bevegelsesfrihet. Barn, unge, og aleneboende er blant det som kan være spesielt utsatt. Forskningen så langt gir forholdsvis få tydelige svar. En nylig gjennomgang av studier om psykisk helse i den norske befolkningen under pandemien for oppdrag 346 viste samlet ingen kraftig økning i psykiske helseplager for voksne. Samtidig er det tegn til en økning i psykiske helseplager utover i pandemien, og det anbefales å følge utviklingen tett fremover. Funn tyder

på at ungdoms psykiske helse har blitt noe dårligere under pandemien, mens det for barn under 13 år ikke finnes noen klar kunnskap fra Norge.

Basert på estimatene for kostnader per uke forsinkelse og anslag på antall uker forsinkelse ved å ikke benytte AstraZeneca- og/eller Janssen-vaksinen, kan kostnader ved å ikke benytte de to vaksinene anslås. Estimatene for disse forsinkelsene er beskrevet i kapittel 2 av oppdragsbesvarelsen.

Overordnet nytte-kostnadsvurdering av AZ-vaksinen

Forventede og mulige gevinster ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen er flere, som angitt i tabellen ovenfor. Risikoen for lavere tillit til vaksinasjonsprogrammet er spesielt vanskelig å tallfeste, samtidig som konsekvensene kan bli store. Kostnadene per uke forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet er betydelige, som angitt i tabellen ovenfor, men forsinkelsen ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen anslås til svært liten. Kostnadene ved å ikke benytte AstraZeneca-vaksinen kan derfor forventes å bli tilsvarende små.

Denne vurderingen av nytte og kostnader på samfunnsnivå bidrar til grunnlaget for Folkehelseinstituttets totalvurdering og anbefaling til departementet. I totalvurderingen inngår også vurderinger for enkeltindivid og spesifikke befolkningsgrupper og en rekke prinsipielle vurderinger, jf. øvrige punkter i denne oppdragsbesvarelsen.

Overordnet nytte-kostnadsvurdering av Janssen-vaksinen

Mulige gevinster ved å ikke benytte Janssen-vaksinen er flere, som angitt i tabellen ovenfor. Vi har i dag lite kunnskap om disse gevinstene, men forventer ny kunnskap de neste ukene. Kostnadene per uke forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet er betydelige, men tre forhold kan gjøre kostnadene per uke forsinkelse mindre enn estimatene i tabellen: ny kunnskap om god effekt av de øvrige vaksinene på smittespredning, høy vaksinasjonsgrad i den norske befolkningen i de ukene som blir påvirket av forsinkelsen, og evt. kompensierende tiltak. De totale kostnadene ved å ikke benytte Janssen-vaksinen vil videre avhenge av antall uker forsinkelse av vaksinasjonsprogrammet. Anslag for en slik forsinkelse er beskrevet i kapittel 2 av denne oppdragsbesvarelsen.

Denne vurderingen av nytte og kostnad på samfunnsnivå bidrar til grunnlaget for Folkehelseinstituttets totalvurdering og anbefaling til departementet. I totalvurderingen inngår også vurderinger for enkeltindivid og spesifikke befolkningsgrupper og en rekke prinsipielle vurderinger, jf. øvrige punkter i denne oppdragsbesvarelsen.

Nytte-kostnadsvurderinger fremover

Folkehelseinstituttet vil fremover kunne gjøre nye og mer inngående nytte-kostnadsvurderinger av tiltak knyttet til vaksinasjon, samt andre smitteverntiltak. Dette er del av pågående satsning i Nasjonalt kunnskapsprogram for covid-19 og samarbeid med Verdens helseorganisasjon.

8. Vurdering av COVID-19 Vaccine Janssen

Det er kun en annen virusvektor vaksine (COVID-19 Vaccine Janssen) som er godkjent til bruk i Norge utover Vaxzevria. Virusvektor vaksinen Sputnik V er under utredning hos EMA, såkalt rolling review.

Bruk og effekt

Vaksinen bygger på samme vaksineplattform som Vaxzevria, men benytter et humant forkjølelsvirus (adenovirus) istedenfor et fra sjimpanse. I tillegg skiller den seg fra Vaxzevria ved at S-proteinet foreligger i en litt annen variant. Viruset er modifisert slik at det ikke kan formere seg og det kan dermed ikke gi adenovirus-infeksjon. I fase III-studiene er vaksinen vist å gi 66 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom 14 dager etter vaksinasjon.¹⁷ Resultater fra de kliniske studiene til Janssen viser til reduksjon av asymptomatisk infeksjon på 22 % mellom dag 1 og 29 og 74 % etter dag 29.

Sikkerhet

Erfaringer fra fase III-studien

De vanligste rapporterte bivirkningene etter vaksinasjon tilsvarer det sett for andre covid-19 vaksiner, og for de fleste er det snakk om milde/moderate symptomer som går over i løpet av noen dager, selv om en del også vil få mer plagsomme symptomer. Generelt sett får yngre personer mer bivirkninger enn eldre.

I fase III-studien til Janssen var det rapportert noen flere tilfeller av blodpropper (blodpropp i lunge eller ben) blant deltagere i vaksinegruppen sammenliknet med de som fikk placebo, men tallene og forskjellene er små.¹⁸ Det er også registrert ett tilfelle av sinusvenetrombose, blødning og lave blodplater hos en tidligere frisk 25-årig mann som mottok vaksine, i tillegg til ett tilfelle av sinusvenetrombose med normale blodplater hos en i placebogruppen.

Erfaringer ved bruk av COVID-19 Vaccine Janssen i en klinisk studie i Sør-Afrika

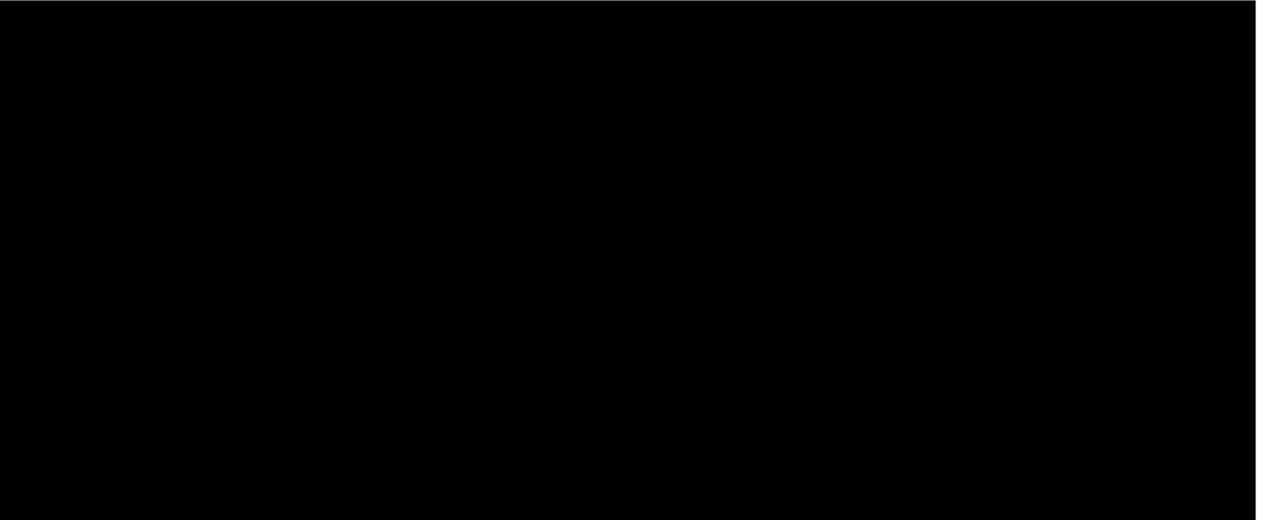
Erfaringer ved bruk av COVID-19 Vaccine Janssen i vaksinasjonsprogrammet i USA

¹⁷ <https://www.fda.gov/media/146217/download>

¹⁸ Ibid.

¹⁹ <http://sisonkestudy.samrc.ac.za/>

²⁰ For en dagsaktuell oversikt se <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations>


Pågående signalprosedyre for COVID-19 Vaccine Janssen i EMA
Likheter mellom ulike adenovirusvektor vaksiner

Adenovirusvektorer har vært testet ut i genterapi, vaksiner og kreftbehandling i nær 30 år. Det er likevel fortsatt bare en tre godkjente adenovirusbaserte vektorvaksiner godkjent i Europa (en vaksine mot ebola i tillegg til de to mot covid-19), slik at svært sjeldne bivirkninger med denne vektoren kan vanskelig påvises før nå mange vaksineres med vaksinene fra AstraZeneca og Janssen i forbindelse med covid-19 pandemien. Adenovirus i seg er kjent for å kunne feste seg til blodplater, aktivere dem og føre til lavt antall blodplater. Adenovirusvektor er generelt vist å gi en kraftig stimulering av immunforsvaret. Dette er også sett ved genterapi, men ved denne behandlingsformen gis viruset intravenøst og i mye høyere doser enn ved vaksinasjon. Kunnskapen om eventuelle bivirkninger ved genterapi kan derfor ikke overføres direkte til vaksinasjon. Selv om vaksinene fra AstraZeneca og Janssen er basert på forskjellige typer adenovirus, er det sett at immunresponsen mot begge typer virus er liknende og at antistoffene som dannes kan binde begge typer virus. Således kan det ikke utelukkes at liknende hendelser som er observert blant noen få individer etter vaksinasjon med Vaxzevria også kan oppstå etter vaksinasjon med vaksinen fra Janssen. For mer informasjon, se vedlegg 4.

Vurderinger rundt bruk av COVID-19 Vaccine Janssen

Det er rapportert om fire tilfeller av alvorlig blodpropp, blødninger og lave blodplater etter vaksinasjon med COVID-19 Vaccine Janssen etter at om lag 5 millioner doser er administrert, og EMA har derfor startet en signalprosedyre for å undersøke om det kan foreligge en sammenheng mellom vaksinen og de sjeldne, men alvorlige hendelsene. En stor andel av disse 5 millioner dosene er gitt for kort tid siden, slik at meldinger om hendelser fortsatt kan komme. Vaxzevria og COVID-19 Vaccine Janssen er basert

²¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021>

på ulike typer forkjølelsesvirus og fremstiller spike-proteinet på ulike måter. Mekanismen for årsakssammenhengen mellom Vaxzevria og alvorlig blodpropp er ikke fullstendig kartlagt. Dette innebærer at vaksinens sikkerhetsprofil ikke nødvendigvis er sammenliknbar. Samtidig er de to vaksinen basert på liknende teknologi og bruker begge en type forkjølelsesvirus som er vist å kunne aktivere blodplater, og det kan derfor ikke utelukkes at en vaksine fra Janssen kan medføre tilsvarende risiko for alvorlig blodpropp som det rapportert for Vaxzevria. Det foreligger tre alternativer for bruk av COVID-19 Vaccine Janssen i Norge:

- Anbefale bruk av vaksinen på lik linje med andre godkjente covid-19 vaksiner
- Anbefale bruk av vaksinen med utvidet overvåking og oppfølging av de vaksinerte ifht risiko for alvorlig blodpropp
- Avvente utfall av den pågående signalprosedyren i EMA og innhente erfaringer ved bruk i USA og Sør-Afrika

Med bakgrunn i de rapportert tilfellene av alvorlig blodpropp etter vaksinasjon også for denne vaksinen anses det ikke forsvarlig å ta i bruk vaksinen uten noen form for intensivert oppfølging (alternativ 1). En slik oppfølging vil kreve mye ressurser, men samtidig gi den vaksinerte en trygghet i en ekstra oppfølging. På den annen side er det usikkert om man vil kunne diagnostisere tilfeller av alvorlige blodpropper i tide, og det fins ikke en standardisert og veletablert behandling. Således anbefales heller ikke alternativ 2. Som et føre-var-prinsipp anbefales det derfor å avvente utfallet av den pågående utredningen i EMA og innhente erfaringer fra vaksineutrullingene i USA og Sør-Afrika (alternativ 3) før det vurderes hvordan vaksinen bør tas i bruk i Norge. Dette vil innebære inntil i underkant av 60 dagers forsinkelse i bruk av vaksinen. Det er liknende vurderinger i de andre nordiske landene, men ingen avgjørelser er tatt.

Vedlegg 1 Estimer av Covid-19 dødsrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021

Datakilder

BeredtC19, frekvenstabeller hentet ut 7. april 2021. Inneholder frekvensopptellinger av Covid-19-relaterte dødsfall, i kategorier av alder (5-årskategorier) og kjønn samt registreringsuke, gjennom det meste av pandemien (Uke 15, 2020 til og med Uke 14, 2021). Det er totalt registrert 585 dødsfall, 283 hos kvinner og 312 hos menn. 390 av dødsfallene fant sted i 2020, 205 fant sted i 2021.

Beregningene er avgrenset til alderskategoriene 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69 og 70-74. I høyere alderskategorier har vaksineringsallerede kommet langt. I alderskategorier 44 og yngre har det vært svært få dødsfall, totalt registrert 4 i 2020 og 3 i 2021. Det har derfor liten hensikt å inkludere disse i modellene.

Estimer av dødsrater i alderskategorier

Alle estimer er gjort ved at en statistisk modell først er tilpasset komplette registerdata på Covid-19-relatert død gjennom hele pandemien. Deretter er estimer og prediksjoner beregnet fra modellen, inkludert 95% konfidensintervaller som indikerer usikkerhet til estimatene. Dette er altså en modellbasert glatting av data, siden data ellers kan være vanskelige å fortolke pga. tomme celler og stor variasjon i frekvenser fra dag til dag.

Alle estimer er presentert som estimert dødelighet pr. 100,000 uvaksinerte individer pr. uke.

Tallene fra hver alderskategori i Figur 2 er også inkludert i Tabell 1.

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	0,029 (0,016-0,048)	0,063 (0,035-0,1)
50-54	0,036 (0,022-0,056)	0,077 (0,047-0,12)
55-59	0,078 (0,051-0,11)	0,17 (0,11-0,24)
60-64	0,15 (0,098-0,21)	0,32 (0,22-0,45)
65-69	0,2 (0,13-0,28)	0,42 (0,28-0,59)
70-74	0,3 (0,2-0,43)	0,65 (0,44-0,9)

Tabell 1: Estimerte Covid-19-relaterte dødsrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

Som en enkel oppsummering av mulige konsekvenser i kommende uker viser Figur 3 kumulerte estimerte dødstill fire uker fremover, delt i tre forskjellige tenkte scenarier. I en flat trend benyttes aldersspesifikke dødsrater fra Tabell 1 i beregningen uke for uke. I stigende og synkende trender, hhv., brukes også rater fra Tabell 1, men med en 10% økning eller 10% reduksjon i rater fra uke til uke.

Statistiske modeller

Data er gruppert etter kjønn, alder (5-årskategorier) og uke (fra uke 15, 2020 til uke 14, 2021).

I modellen er benyttet antall dødsfall knyttet til Covid-19 i hver gruppe, sett i forhold til populasjonsantall i samme grupper (fra SSB, for 2020 og 2021, delt etter alder og kjønn). Populasjonstallet er ikke justert for immigrasjon/emigrasjon eller død hvert år. Dette vil ikke ha nevneverdig betydning for estimeringsresultatene.

Populasjonstallet er imidlertid justert for vaksinasjon. Det er antatt at en person er rundt 80% beskyttet mot død ca 3 uker etter første vaksinedose, og det fjernes derfor et tilsvarende antall fra risikomengden, altså antallet personer under risiko for død. Imidlertid har ikke denne eksakte antagelsen stor påvirkning på estimatene siden modellene ikke inkluderer de eldste aldersgruppene. Estimering av vaksinebeskyttelse har ikke vært fokus her.

Modellen som analyseres er en Generalized Additive Model (GAM) med Poissonfordelt utfall (død) og log linkfunksjon. Som offset brukes $\log(\text{populasjonstall})$ for å ta hensyn til forskjell i populasjonstall, spesielt i høyere aldersgrupper og etter vaksinasjon. Pandemiuke er modellert som en spline smooth med 8 (faste) frihetsgrader, alder er tilsvarende modellert med 4 (faste) frihetsgrader, og kjønn som en kategorisk variabel. Analysene ble gjort med funksjonen *gam* fra R-pakken *mgcv*.

Aldersratene i Figur 2 og Tabell 1 ble beregnet ved å predikere rater fra modellen for ukene 12, 13 og 14, og slå disse sammen som en gjennomsnittsrate i hver alderskategori. Konfidensintervall ble beregnet som en kombinasjon av standard error for log rater fra GAM-modellen.

Som et eksempel på modellestimerte dødsrater og samsvar med observerte (registrerte) rater viser Figur 4 hele pandemiperioden med observerte og estimerte rater samlet for alle de inkluderte alderskategoriene.

Noen begrensninger

Det er ikke gjort analyser på individnivå i forhold til graden av vaksinebeskyttelse. Modellene bruker heller ikke f.eks. informasjon om antall innleggelses, og modellerer ikke smittedynamikken i detalj.

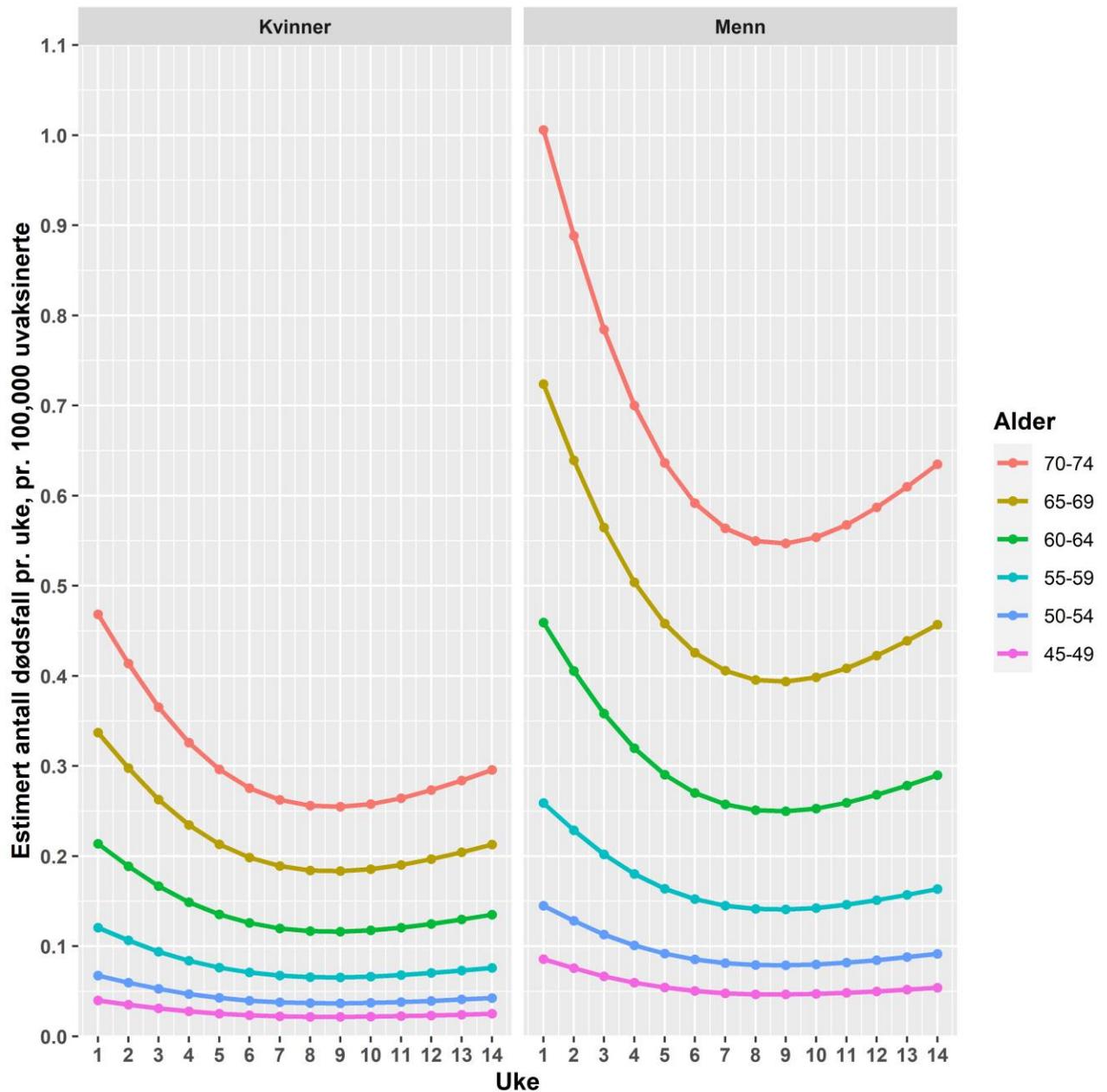


Fig 1: Resultatene fra prediksjonsmodellen er her vist, avgrenset til 2021. Beregningene er vist separat for kjønn og alderskategorier. Estimert Covid-19-relatert dødelighet er beregnet som forventet antall dødsfall pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Vaksinerte er tatt ut av modellen etter vaksinerings.

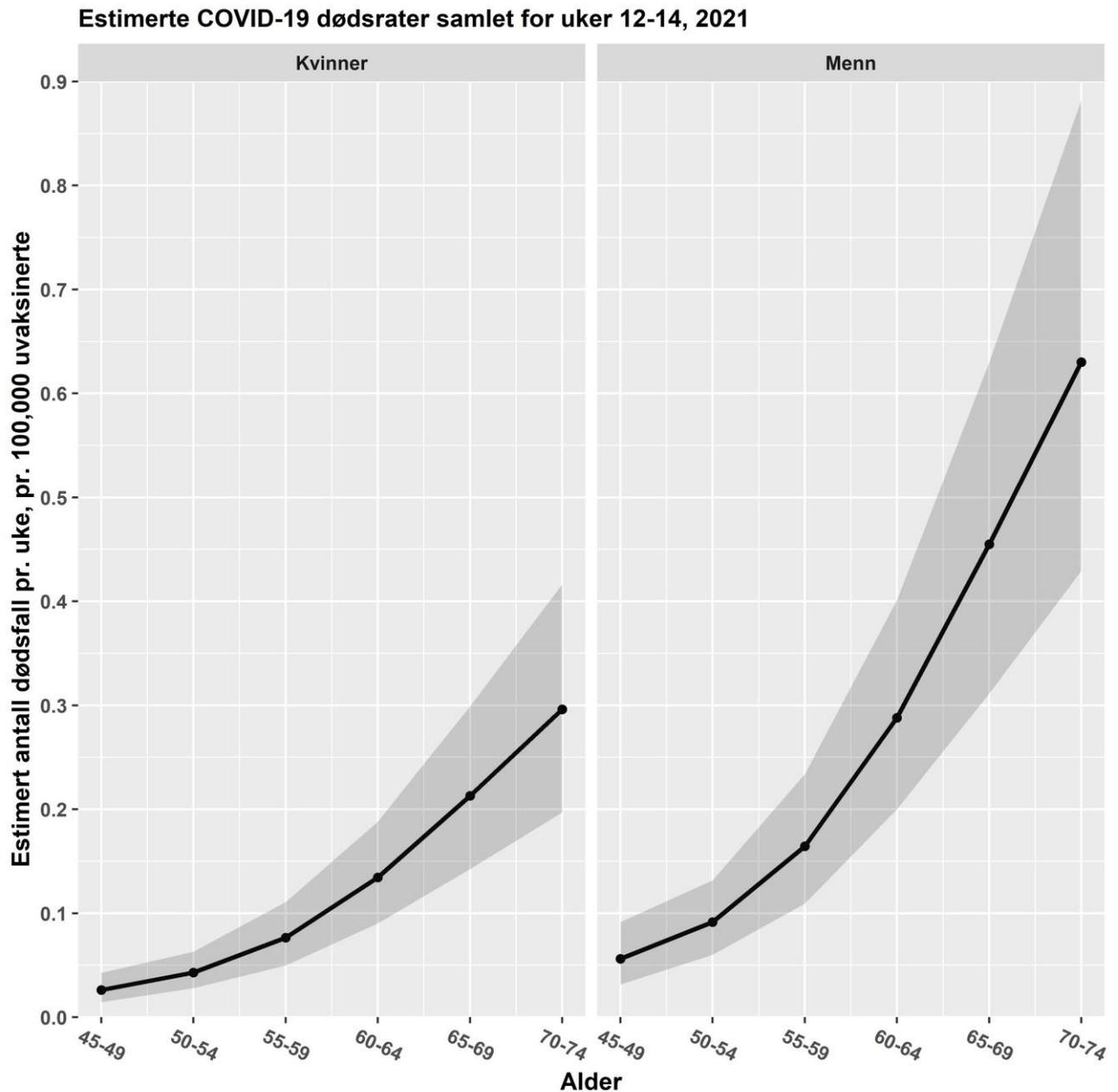


Fig 2: Tilsvarende til Fig 1 er aldersspesifikke estimerte Covid-19-relaterte dødsrater beregnet pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Beregningene er et gjennomsnitt av prediksjoner for ukene 12, 13 og 14 i 2021, men størrelsen er fortsatt oppgitt pr. uke pr. 100,000.

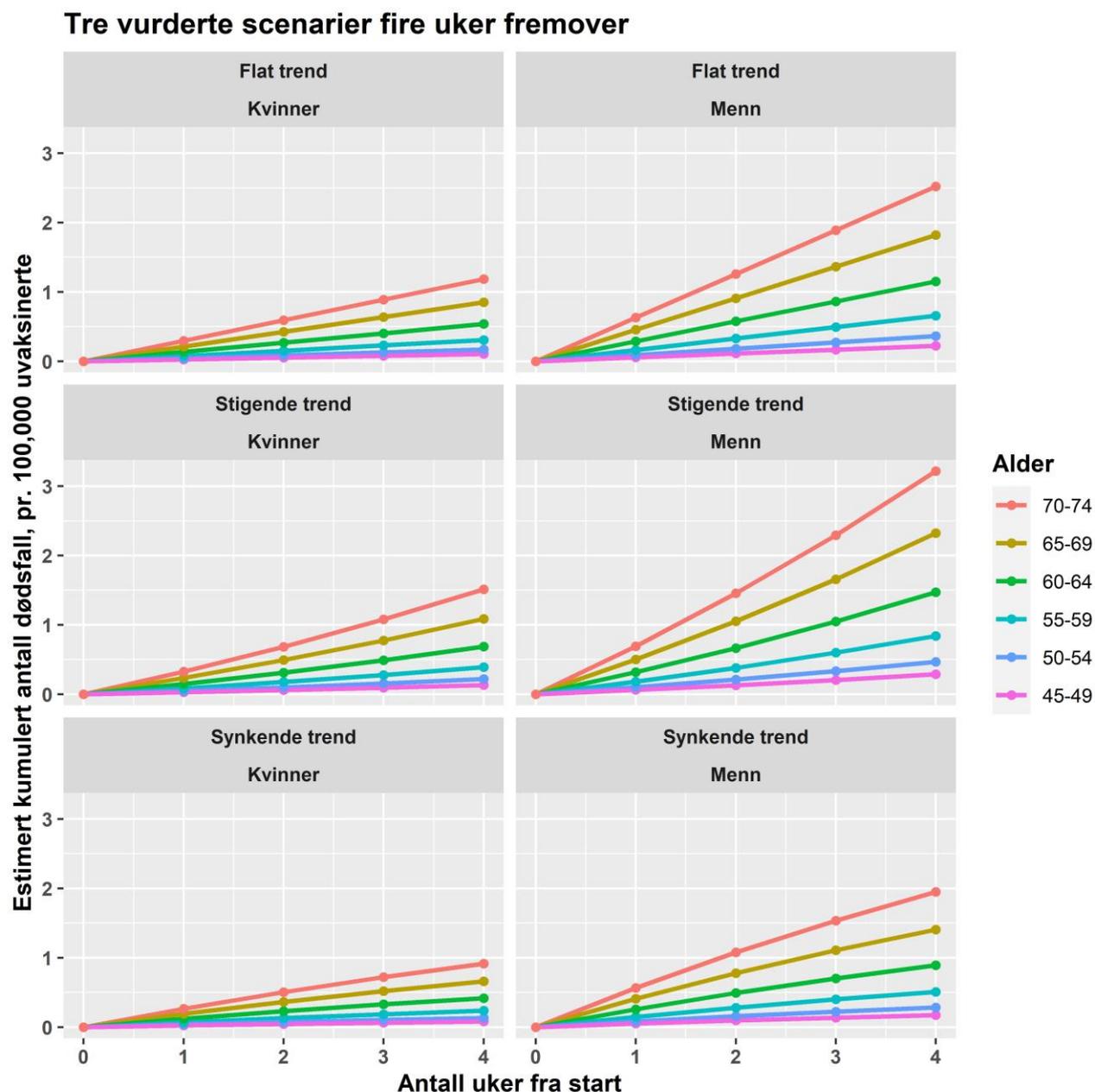


Fig 3: Med utgangspunkt i Covid-19-relaterte dødsrater beregnet i Figur 2 og Tabell 1 er det her gjort en enkel fremskrivning av hvor mange dødsfall som kan forventes blant 100,000 uvaksinerte personer, 4 uker fremover. Det er gjort under tre forskjellige forutsetninger: *Flat trend* som antar at ratene holder seg slik som beregnet i Figur 2 og Tabell 1. *Stigende trend* som antar at ratene øker med 10% pr. uke, og *Synkende trend* som antar at ratene faller med 10% pr. uke. Tallene er kumulert antall dødsfall over tid. Det er naturligvis en stor grad av usikkerhet knyttet til rater fremover i tid.

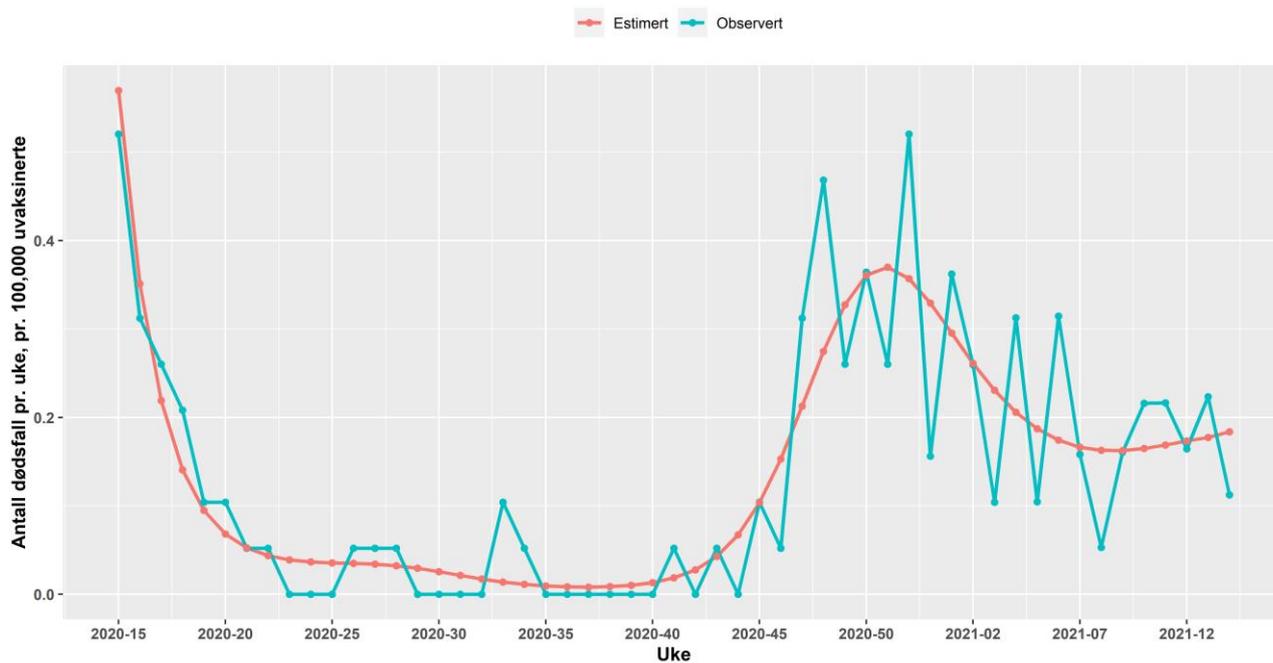


Fig 4: Observerte (registrerte) og modellestimerte Covid-19-relaterte dødsrater pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Regnet som samlet rate i alle alderskategorier inkludert i modellen.

Vedlegg 2 Estimer av Covid-19 intensivinnleggelsesrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021

Datakilder, estimeringsmodeller etc.

Vi viser til analyser på dødsrater levert 8. april 2021. Analysene er stort sett identiske til disse. Vi inkluderer derfor her kun resultater, og noen spesielle merknader i forhold til intensivinnleggelser.

Spesielle merknader

Analysene er gjort for 5-års aldersgrupper f.o.m 30-34 t.o.m. 70-74.

Dette gjelder spesielt den høye toppen med intensivinnleggelser rundt Uke 11, 2021. Når det beregnes en gjennomsnittsrate for ukene 12, 13 og 14 er de tre ukene altså spesielt høye, og dette kan endre seg raskt.

Resultater

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
30-34	0,21 (0,15-0,27)	0,42 (0,31-0,55)
35-39	0,27 (0,22-0,33)	0,56 (0,45-0,67)
40-44	0,37 (0,3-0,45)	0,76 (0,62-0,91)
45-49	0,53 (0,43-0,64)	1,1 (0,9-1,3)
50-54	0,76 (0,62-0,91)	1,6 (1,3-1,8)
55-59	1,2 (0,84-1,2)	2,1 (1,8-2,5)
60-64	1,2 (0,99-1,4)	2,5 (2,1-2,9)
65-69	1,3 (1-1,5)	2,6 (2,2-3)
70-74	1,2 (0,97-1,5)	2,5 (2-3)

Tabell 1: Estimerte Covid-19-relaterte intensivinnleggelsesrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

Tabell 1: Estimerte Covid-19-relaterte intensivinnleggelsesrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

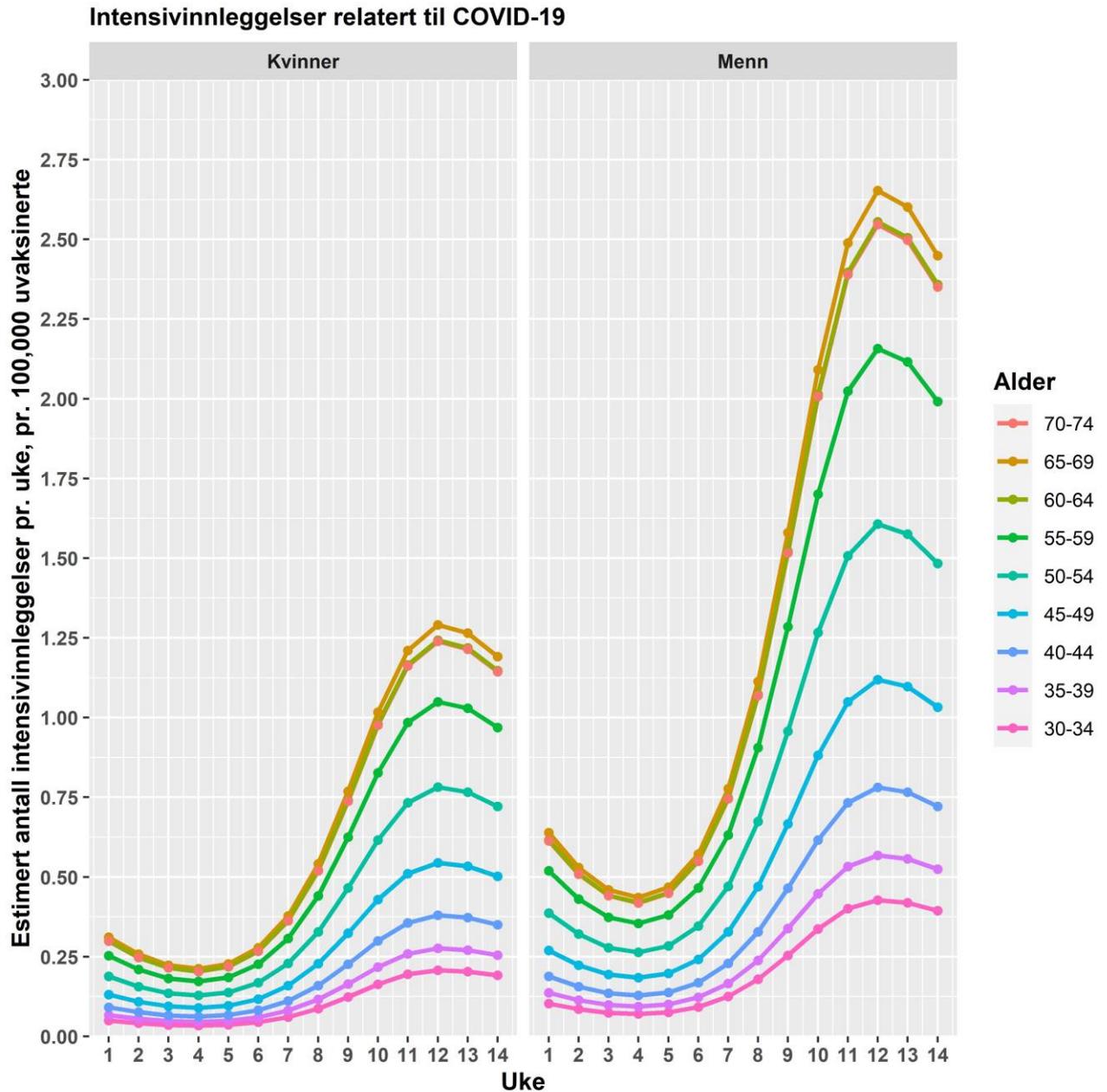


Fig 1: Resultatene fra prediksjonsmodellen er her vist, avgrenset til 2021. Beregningene er vist separat for kjønn og alderskategorier. Estimert Covid-19-relaterte intensivinnleggelser er beregnet som forventet antall intensivinnleggelser pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Vaksinerte er tatt ut av modellen etter vaksinerings.

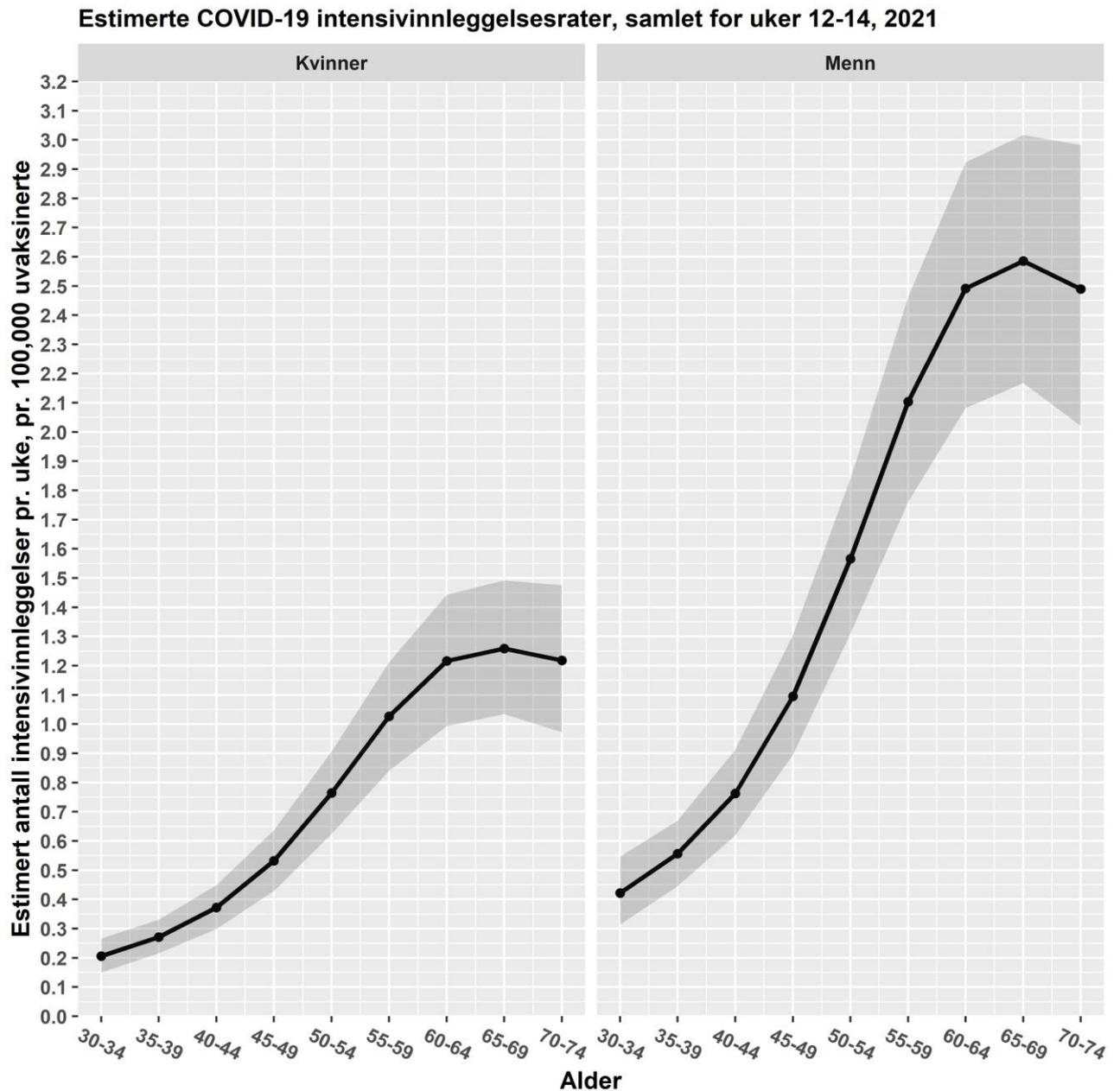


Fig 2: Tilsvarende til Fig 1 er aldersspesifikke estimerte Covid-19-relaterte intensivinnleggelsesratene beregnet pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Beregningene er et gjennomsnitt av prediksjoner for ukene 12, 13 og 14 i 2021, men størrelsen er fortsatt oppgitt pr. uke pr. 100,000.

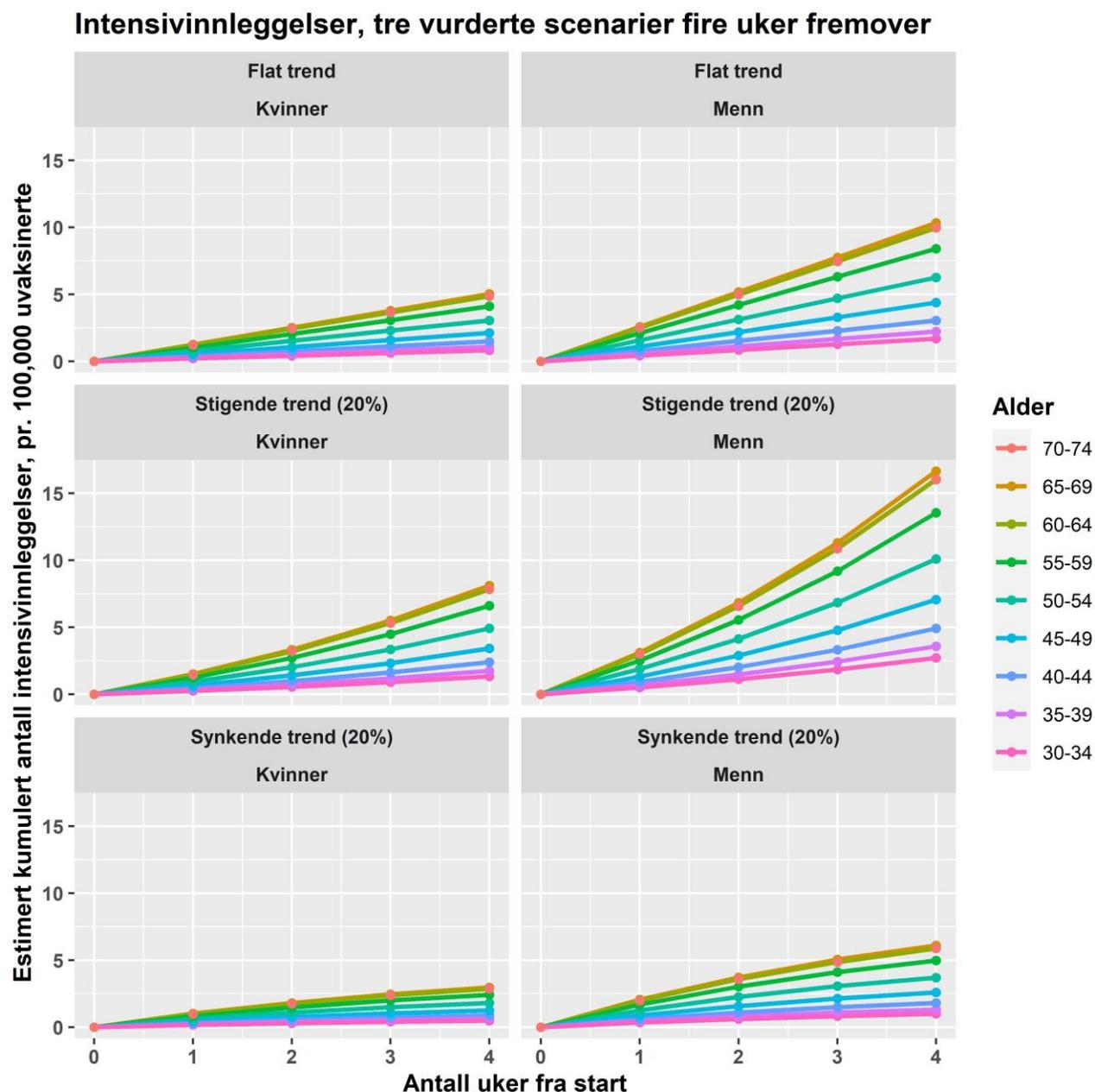


Fig 3: Med utgangspunkt i Covid-19-relaterte intensivinnleggelser beregnet i Figur 2 og Tabell 1 er det her gjort en enkel fremskrivning av hvor mange intensivinnleggelser som kan forventes blant 100,000 uvaksinerte personer, 4 uker fremover. Det er gjort under tre forskjellige forutsetninger: *Flat trend* som antar at ratene holder seg slik som beregnet i Figur 2 og Tabell 1. *Stigende trend* som antar at ratene øker med 20% pr. uke, og *Synkende trend* som antar at ratene faller med 20% pr. uke. Tallene er kumulert antall intensivinnleggelser over tid. Det er naturligvis en stor grad av usikkerhet knyttet til rater fremover i tid.

Merk at det her er brukt 20% i motsetning til analysene av dødsfall, som brukte 10%. Dette for å reflektere en større usikkerhet i intensivinnleggesratene.

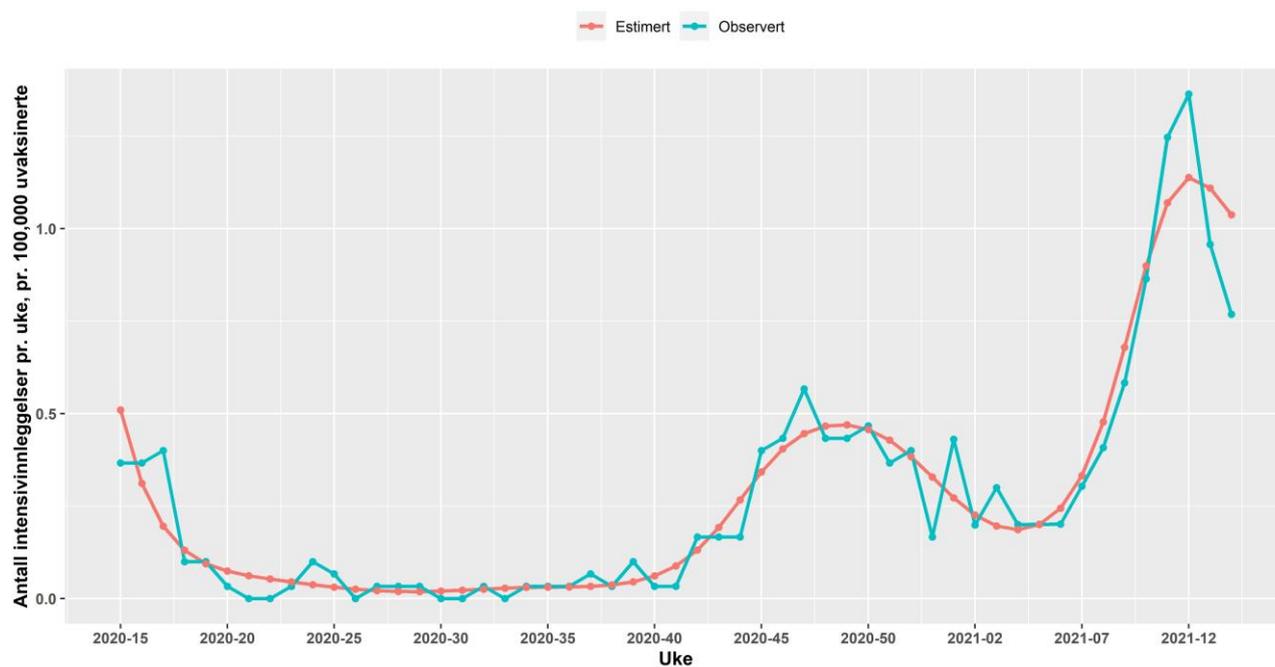


Fig 4: Observerte (registrerte) og modellestimerte Covid-19-relaterte intensivinnleggelser pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Regnet som samlet rate i alle alderskategorier inkludert i modellen.

Vedlegg 3 Estimer av Covid-19 sykehusinnleggesrater i uker og alderskategorier, fokusert på uke 12-14, 2021

Datakilder, estimeringsmodeller etc.

Vi viser til analyser på dødsrater levert 8. april 2021. Analysene er stort sett identiske til disse. Vi inkluderer derfor her kun resultater, og noen spesielle merknader i forhold til sykehusinnleggelser.

Spesielle merknader

Analysene er gjort for 5-års aldersgrupper f.o.m 10-14 t.o.m. 70-74.

Dette gjelder spesielt den høye toppen med sykehusinnleggelser rundt Uke 11, 2021. Når det beregnes en gjennomsnittsrate for ukene 12, 13 og 14 er de tre ukene altså spesielt høye, og dette kan endre seg raskt.

Det er viktig å være klar over at dette også en tid fremover vil gjøre sykehusinnleggesratene mer avhengige av smittesituasjonen fra uke til uke, og det er dermed vanskeligere å gi pålitelige fremskrivninger. For å reflektere dette har vi i Figur 3 lagt inn 20% stigende eller synkende trend pr. uke som eksempler, i motsetning til 10% som ble brukt for dødsfall.

Resultater

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
10-14	0,29 (0,24-0,34)	0,44 (0,37-0,52)
15-19	0,49 (0,43-0,55)	0,74 (0,65-0,84)
20-24	0,81 (0,73-0,89)	1,2 (1,1-1,4)
25-29	1,3 (1,2-1,4)	2,0 (1,8-2,1)
30-34	2,0 (1,8-2,1)	3,0 (2,8-3,2)
35-39	2,8 (2,6-3)	4,3 (3,9-4,6)
40-44	3,7 (3,4-4)	5,6 (5,2-6)
45-49	4,5 (4,1-4,8)	6,8 (6,3-7,3)
50-54	5,1 (4,7-5,5)	7,8 (7,2-8,3)
55-59	5,5 (5,1-5,9)	8,4 (7,7-8,9)

60-64	5,7 (5,2-6,1)	8,6 (8-9,2)
65-69	5,7 (5,2-6,1)	8,7 (8-9,3)
70-74	5,7 (5,2-6,2)	8,6 (7,9-9,3)

Tabell 1: Estimerte Covid-19-relaterte sykehusinnleggelsesrater tilsvarende det som er vist i Figur 2, med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

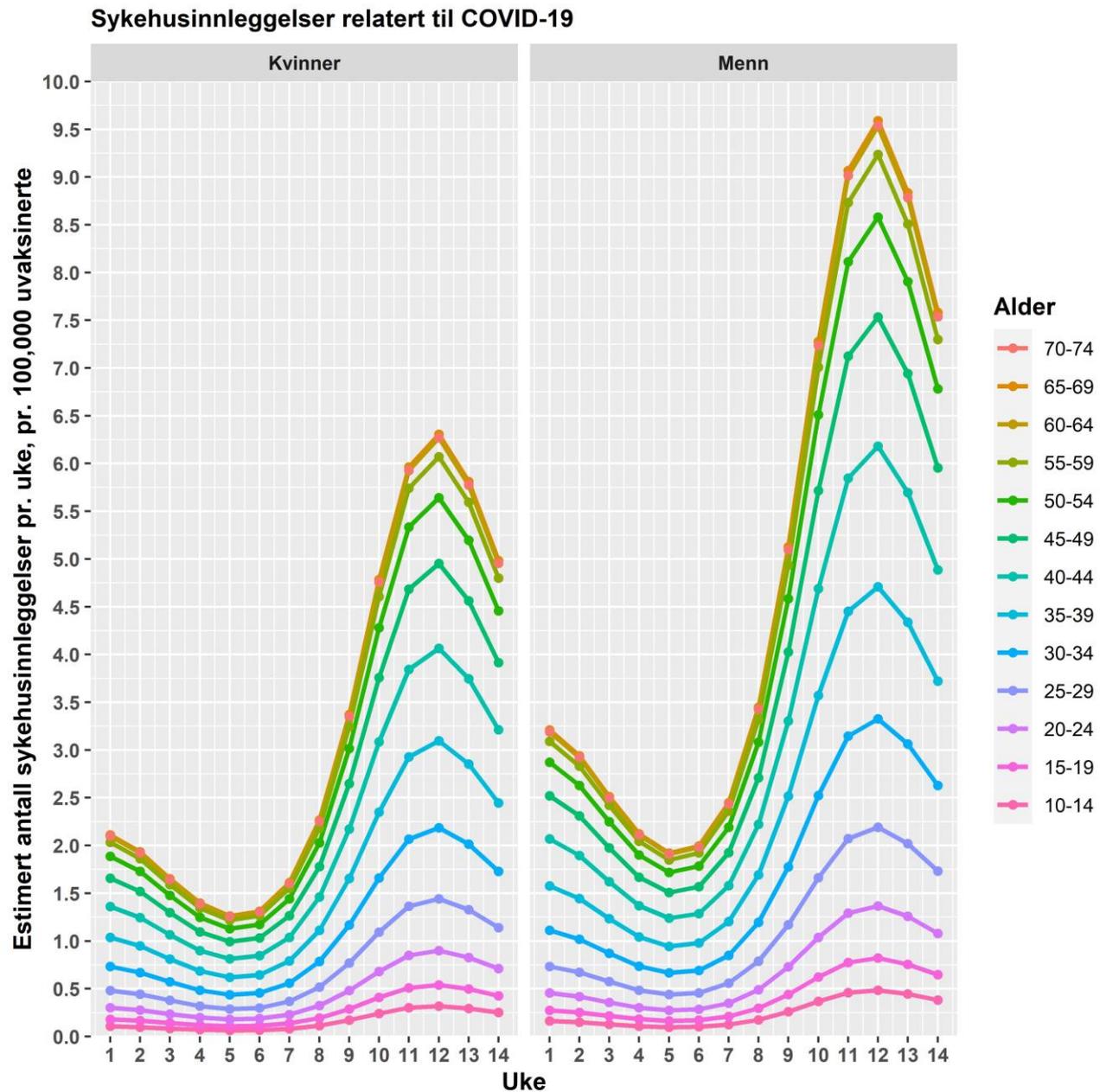


Fig 1: Resultatene fra prediksjonsmodellen er her vist, avgrenset til 2021. Beregningene er vist separat for kjønn og alderskategorier. Estimert Covid-19-relaterte sykehusinnleggelser er beregnet som forventet antall sykehusinnleggelser pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Vaksinerte er tatt ut av modellen etter vaksinerings.

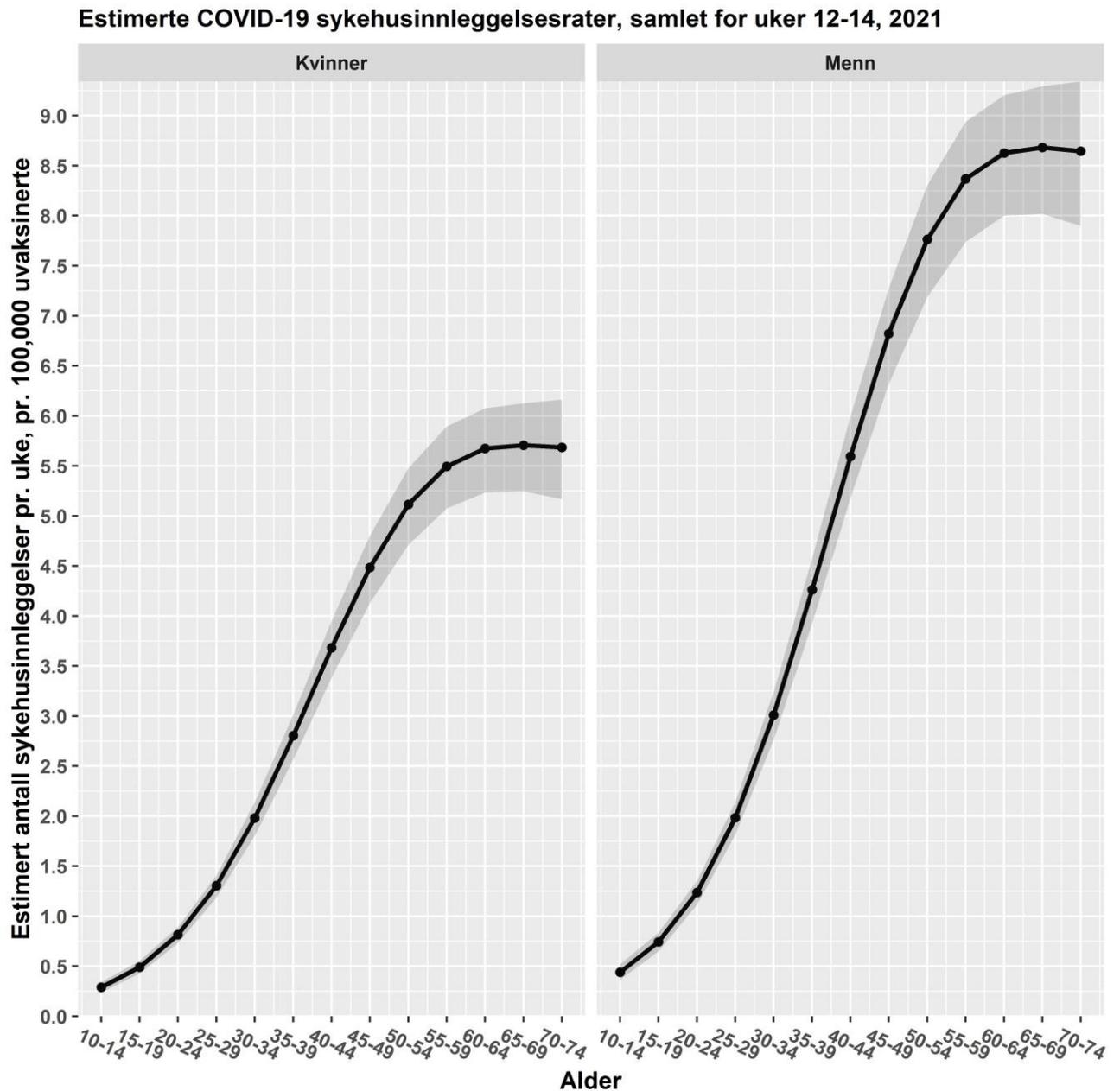


Fig 2: Tilsvarende til Fig 1 er aldersspesifikke estimerte Covid-19-relaterte sykehusinnleggelsesratene beregnet pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Beregningene er et gjennomsnitt av prediksjoner for ukene 12, 13 og 14 i 2021, men størrelsen er fortsatt oppgitt pr. uke pr. 100,000.

Sykehusinnleggelser, tre vurderte scenarier fire uker fremover

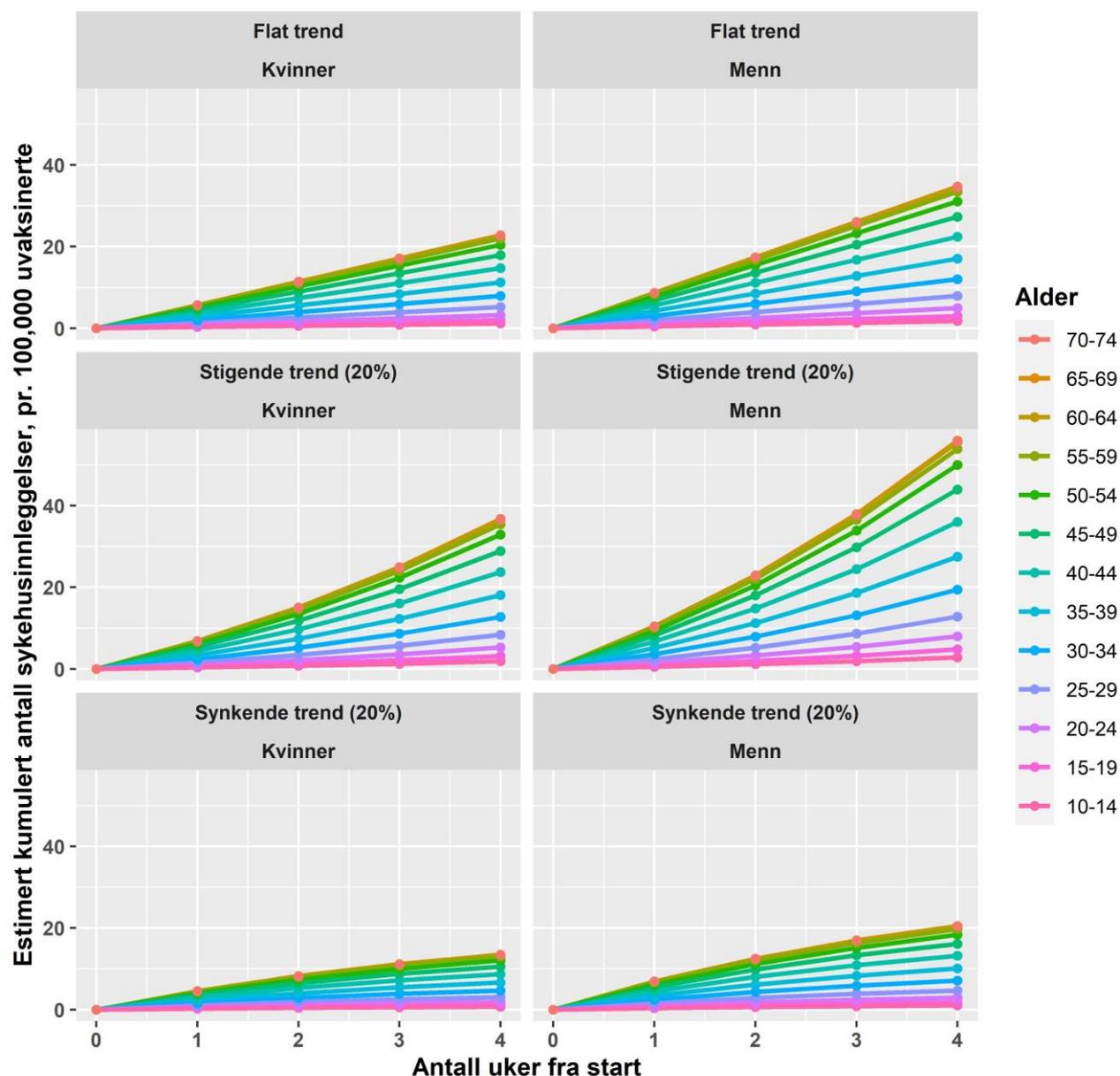


Fig 3: Med utgangspunkt i Covid-19-relaterte sykehusinnleggelser beregnet i Figur 2 og Tabell 1 er det her gjort en enkel fremskrivning av hvor mange sykehusinnleggelser som kan forventes blant 100,000 uvaksinerte personer, 4 uker fremover. Det er gjort under tre forskjellige forutsetninger: *Flat trend* som antar at ratene holder seg slik som beregnet i Figur 2 og Tabell 1. *Stigende trend* som antar at ratene øker med 20% pr. uke, og *Synkende trend* som antar at ratene faller med 20% pr. uke. Tallene er kumulert antall sykehusinnleggelser over tid. Det er naturligvis en stor grad av usikkerhet knyttet til rater fremover i tid.

Merk at det her er brukt 20% i motsetning til analysene av dødsfall, som brukte 10%. Dette for å reflektere en større usikkerhet i sykehusinnleggesratene.

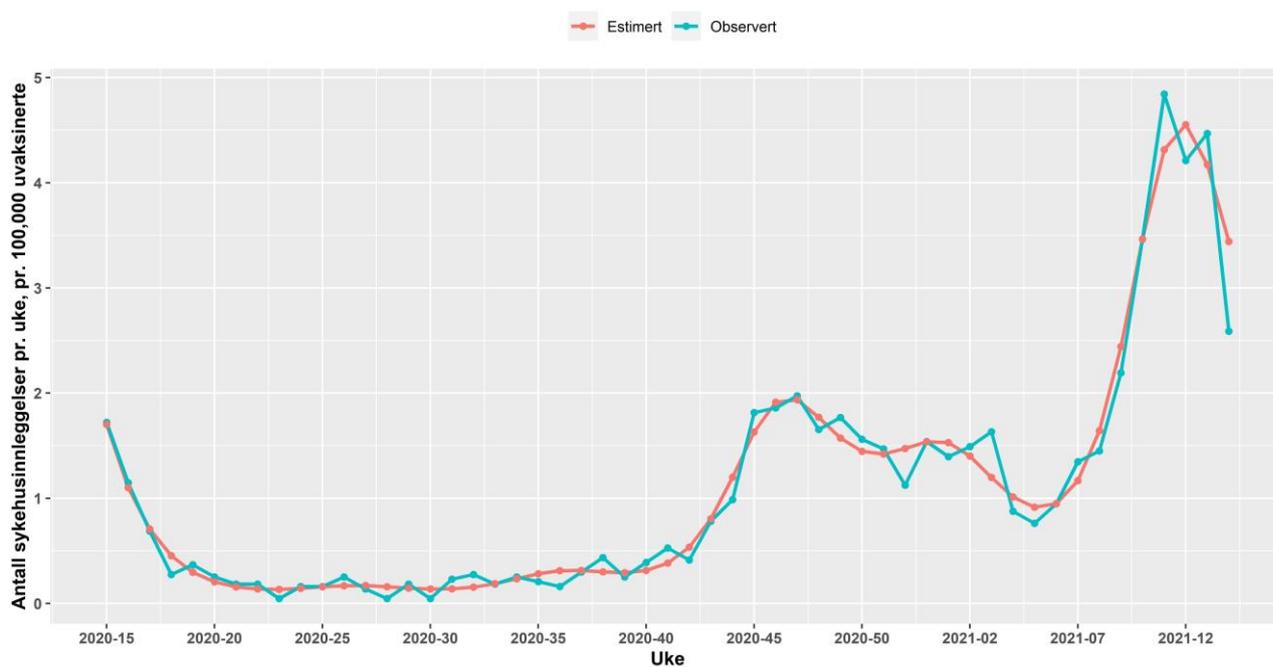


Fig 4: Observerte (registrerte) og modellestimerte Covid-19-relaterte sykehusinnleggelser pr. uke pr. 100,000 uvaksinerte personer. Regnet som samlet rate i alle alderskategorier inkludert i modellen.

Vedlegg 4 Risiko for sikkerhetsutfordringer med adenovirus vektor vaksiner

Adenovirusvektorer har vært testet ut i genterapi, vaksiner og kreftbehandling i nær 30 år. Det er likevel fortsatt bare en godkjent adenovirusbasert vektorvaksiner på markedet, slik at svært sjeldne bivirkninger med denne vektoren kan vanskelig påvises før nå mange vaksineres med vaksinerne fra AstraZeneca og Janssen i forbindelse med covid-19 pandemien. Adenovirusvektor er generelt vist å gi en kraftig stimulering av det medfødte immunforsvaret og gode adaptive immunresponser. Derfor er det unødvendig med tilsetning av adjuvans (hjelpstoffer som øker immunresponsen) i adenovirus baserte vaksiner.

Det er velkjent fra dyremodeller at trombocytopeni (lave blodplater) kan oppstå etter *intravenøs* administrering av adenovirus vektor i forbindelse med genterapi.²²²³²⁴ Graden av trombocytopeni avhenger av dose og type adenovirusvektor og er vanligvis forbigående. Ved genterapi benyttes intravenøs administrasjon og langt flere viruspartikler enn ved vaksinasjon slik at observerte effekter på koagulasjonssystemet ikke direkte kan overføres til adenovirusbaserte vaksiner som gis intramuskulært.

Adenovirus er vist å kunne binde seg til reseptorer på blodplater, noe som fører til aktivering og aggregering av blodplatene. Dette fører til rask nedbrytning av blodplatene.²⁵ AstraZeneca-vaksinen benytter en virusvektor (ChAdOx1) basert på adenovirus Y25 fra sjimpanse. Det er derfor holdepunkter for at adenovirusvektoren i AstraZeneca-vaksinen kan tenkes å ha uheldige effekter på koagulasjonssystemet og i kombinasjon med en kraftig immunrespons kan bidra til utvikling av lave blodplater og sinusvenetrombose (CVST). Dette må undersøkes i videre studier med adenovirusbaserte vaksiner.

Per 7. april 2021 var det overført 3342 norske meldinger på Vaxzevria til WHO sin bivirkningsdatabase (VigiBase). Fordeling på alder (69% 18-44 år; 30% 45-64 år) og kjønn (86% kvinner) gjenspeiler i stor grad alders- og kjønnsfordelingen på gruppen som er vaksinert med Vaxzevria. 93% av meldingene er klassifisert som lite alvorlige. En bivirkningsmelding kan ha ett symptom eller en kombinasjon av flere symptomer. De hyppigst meldte symptomene i Norge var feber (62% av meldingene), hodepine (59%), muskelsmerter (38%), frysninger (32%), utmattelse (28%), kvalme (22%), leddsmerter (20%), svimmelhet (15%) og smerter på innstikkstedet (12%). Dette er alle symptomer som er kjent fra studiene og omtalt i SPC. Av de 3342 meldingene gjelder 299 meldinger symptomer på blødninger, hvorav vanligst var hud- og slimhinneblødninger. Det er også 41 meldinger om blodpropp, hvorav blodpropp i lunge og ben var vanligst. I sjimpanse adenoviruset erstattet med en tilsvarende del fra et humant adenovirus (hAd5). Det er også vist at antistoffer mot humane adenovirus i humane sera kan nøytralisere sjimpansevirus noe som sannsynligvis skyldes kryssreagerende antistoffer.²⁶ Dette tyder på betydelige likheter mellom sjimpanse og humane adenovirus. Vektoren i Janssen vaksinen tilhører gruppe D adenovirus, men det er likevel en betydelig grad av likhet med sjimpansevektoren i AstraZeneca-vaksinen. Dersom

²² Cichon G et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits, *J of Gene medicine*, 1999

²³ Lozier GW et al. Toxicity of a first-generation adenoviral vector in rhesus macaques GW et al. *Hum Gen Ther*, 113-124; 2002

²⁴ Varnavski AN. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naïve and pre-immunized mice. *Gene Therapy* 12: 427-436, 2005

²⁵ Othman M et al. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*, 109: 2832-2839, 2007.

²⁶ Mennechet FJD et al. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. *Exp Rev Vaccines* 18: 597-613, 2019

adenovirusvektoren i AstraZeneca-vaksinen er årsak eller bidrar til syndromet, kan det ikke utelukkes at liknende bivirkninger kan oppstå etter vaksinerings med Janssen-vaksinen.

Vedlegg 5 Juridiske Vurderinger



Notat – om rettslige sider ved vaksiner i Vaksinasjonsprogrammet

Oppsummering

- Det skal opplyses om risiko, og mulige bivirkninger, samt usikkerheter knyttet til vaksine for at samtykke skal være gyldig
- Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram gir Folkehelseinstituttet vide rammer for å tilby ulike vaksiner til ulike grupper
- Det er ingen særskilte regler for ordinerer av nye vaksiner. Det må på vanlig måte foretas en faglig medisinsk faglig forsvarlighetsvurdering av pasienten opp mot risiko for bivirkninger
- Ved stans av AstraZeneca vil ikke den som har fått første dose ha et rettslig krav på å få samme vaksine videre, men kan tilbys annen vaksine.
- Vaksiner som inngår i koronavaksinasjonsprogrammet, gir best erstatningsrettslig vern for mottakere av vaksinen

Helsedirektoratet viser til oppdrag 21, der vi av FHI er bedt om å gi en juridisk vurdering av ulike sider ved ev. videre vaksinasjon med vektorvaksiner i koronavaksinasjonsprogrammet.

Helse- og omsorgsdepartementet oppdrag:

Tiltakene vi nå har levd med i lengre tid under pandemien har en svært høy kostnad, både for den enkelte og for samfunnet totalt sett. Det er viktig at vi nå gjør de riktige valgene for å kunne gradvis gjenåpne samfunnet så raskt som mulig. Samtidig som vaksinasjon er et svært viktig virkemiddel for vurderinger rundt gjenåpning så er det viktig at vi holder på at vaksinasjon skal være frivillig. Vaksine mot covid-19 skal tilbys etter retningslinjer fra Folkehelseinstituttet etter forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram.

Alle koronavaksiner som benyttes i programmet har betinget markedsføringstillatelse. Det legges da bl.a. til grunn at det ikke er tilstrekkelig kunnskap om sjeldne bivirkninger og bivirkninger som kan oppstå etter lang tid. Vi har også begrenset kunnskap om varighet av beskyttelse etter vaksinasjon og behov for revaksinasjon uavhengig av nye muterte virus.

Folkehelseinstituttet satte AstraZeneca-vaksinen på pause 11.mars etter meldinger om alvorlige bivirkninger fra Danmark og andre land. Legemiddelverket har mottatt meldinger om 5 mistenkte alvorlige bivirkninger, knyttet til en tilstand med blodpropp, lavt antall blodplater og blødninger som nå studeres grundig. FHI besluttet 26.3 å videreføre pausen i programmet og revurdere den senest om 3 uker. FHI har tatt beslutningen med utgangspunkt i hendelsene og situasjonen i Norge.

De aller fleste land har besluttet videre bruk av AstraZeneca-vaksinen, og enkelte land har begrenset anbefalinger til å gjelde eldre aldersgrupper. Det pågår videre prosesser om vaksinesikkerhet i bla EMA.

I likhet med vaksinen fra AstraZeneca er også vaksinen fra Janssen en virusvektorvaksine. Det er stilt spørsmål om virusvektoren kan ha en rolle i forbindelse med vaksinebivirkninger. Det er ventet store leveranser av Janssen-vaksinen i andre kvartal. Å ikke benytte Janssen vaksine kan i ytterste konsekvens medføre 10 ukers ytterligere nedstegning.

Det er fortsatt betydelig usikkerhet om pandemiens utvikling. Det er også knyttet betydelig usikkerhet til både fremtidige leveranser av godkjente vaksiner, og godkjenning av nye vaksiner. Dette kan medføre ytterlige forsinkelser fremover for både vaksiner som allerede er godkjent, og vaksiner som fortsatt er i godkjenningsforløp

FHI og Helsedirektoratet bes vurdere følgende spørsmål i lys av at vi er i en pandemi der vi mottar vaksiner etter avtale med EU/Sverige:

- Dersom det fremdeles er usikker kunnskap om risiko for alvorlige bivirkninger ved bruk av AZ-vaksinen i den yngre og eldre populasjonen i nær fremtid. Hvilke skjønsmessige vurderinger legges til grunn for videre anbefalinger om bruk?
- Hvordan vektlegges vurdering om bruk av AZ-vaksinen i andre land og av EMA?
- Hvilke aspekter av helsegevinst vurderes og hvordan vektlegges helsetap ved å stenge ned samfunnet som følge av å ikke benytte AZ-vaksinen?
- Beskrive sannsynligheten for at bivirkningsprofilen til Janssen vaksinen er tilsvarende den til AZ-vaksinen.
- Vi ber om overordnede samfunnsøkonomiske vurderinger av gevinst og kostnad ved å ikke benytte a) AZ-vaksinen og b) Janssen-vaksinen.

Samtykke til vaksiner

Det er reist spørsmål om hvilken betydning en situasjon med uavklart risikoprofil ved vaksinen får for krav til samtykke og informasjon.

Vaksiner er frivillig, og skal være basert på et informert samtykke. Pasientens samtykke er bare gyldig dersom pasienten har fått tilstrekkelig informasjon om tiltaket. Det følger av pasient- og brukerrettighetsloven § 4-1 første ledd annet punktum at *"For at samtykket skal være gyldig, må pasienten ha fått nødvendig informasjon om sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen"*.

Kravene til informasjon fra helsetjenesten stilles i pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 3. Pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2 første ledd annet punktum bestemmer at pasienten skal informeres om mulige risikoer og bivirkninger. I tilfeller der man tilbyr vaksine det er knyttet risiko til og mulige bivirkninger skal pasienten informeres om disse. Videre skal det i tilfeller der det er usikkerheter knyttet til vaksinasjonen informeres om den usikkerheten som finnes slik at pasienten selv har tilstrekkelig informasjon til å velge om man takker ja eller nei til vaksinen. Det skal gis den informasjon som skal til for å gi et forsvarlig beslutningsgrunnlag til å kunne samtykke. Det følger videre av pasient- og brukerrettighetsloven § 3-5 at informasjonen skal tilpasses den enkelte pasient, og det skal journalføres at slik informasjon er gitt.

Dette innebærer at pasienten i utgangspunktet vil kunne samtykke til et tilbud om en vaksine, selv om risikoprofilen er uavklart, så lenge det er gitt slik informasjon som kreves i situasjonen.

Juridiske rammer for å tilby ulike grupper et ulikt tilbud om vaksine

Det følger av forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram § 4a at Folkehelseinstituttet skal gi retningslinjer for vaksinasjon mot covid-19. Folkehelseinstituttet har gitt mange ulike bestemmelser om prioritering mellom ulike grupper allerede, og kan prioritere vaksiner til ulike grupper. Det er klart at bestemmelsen gir adgang til å gi retningslinjer om å tilby konkrete vaksiner kun til enkelte grupper. Helsedirektoratet mener at dersom det vurderes å tilby vektorvaksiner til enkelte pasientgrupper, der risikoen for alvorlige bivirkninger er mindre enn for andre deler av befolkningen innenfor vaksinasjonsprogrammet, kan FHI gjøre det innenfor forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram.

Det er spørsmål om pasienten kan velge mellom forskjellige vaksiner med ulik risikoprofil, som har ulik tilgjengelighet. Som er utgangspunkt følger det av pasient- og brukerrettighetsloven § 3-1 første ledd annet punktum at, *"Pasient eller bruker har blant annet rett til å medvirke ved valg mellom tilgjengelige og forsvarlige tjenesteformer og undersøkelses- og behandlingsmetoder."* Etter Helsedirektoratets vurdering er det på bakgrunn av bestemmelsen ingenting til hinder for at en pasient gis tilbud om to forskjellige vaksiner, med ulik risikoprofil, og eventuell ulik tilgjengelighet. Det kan derfor tenkes at pasienter kan gis tilbud innenfor koronavaksinasjonsprogrammet om vektorvaksine med kort ventetid, eller mRNA-vaksine med lengre ventetid. En slik ordning forutsetter at pasienten gis tilstrekkelig informasjon, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2. Videre må det forutsettes at pasienten ikke mister sin plass i prioriteringskøen, dersom man velger å takke nei til en vaksine i påvente av annen vaksine med lengere ventetid. Der koronavaksinasjonsprogrammet har ulike vaksiner tilgjengelig bør det legges til rette for slik medvirkning.

Rekvirering og ordinering av vektorvaksiner med ukjent risikoprofil

Helsedirektoratet har vurdert regelverket som gjelder for rekvirering og ordinering av vaksine det knytter seg usikkerhet til bivirkningene.

I sin vurdering av om vaksinen skal ha markedsføringstillatelse gjør Legemiddelverket de nødvendige vurderingene av legemiddelets nytteeffekt på gruppenivå knyttet opp mot risiko for bivirkninger og alvorlige hendelser.

Det bemerkes at ordinering av legemidler til enkeltpersoner med usikker effekt er en kjent problemstilling, og reguleres i hovedsak av de ulike forsvarlighetsbestemmelsene i helselovgivningen. Alle vaksiner inneholder flere hjelpestoffer, både inaktive og aktive hjelpestoffer, som ikke helt kan utelukkes å forårsake alvorlige bivirkninger i sjeldne tilfeller. Det er en rekke legemidler som gis til i utgangspunktet friske pasienter, med sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Det kan f.eks. være p-piller eller andre vaksiner. Det er ved ordinering av slike legemidler viktig å informere om de mulige bivirkningene og hvilke tegn pasienten skal være oppmerksom på slik at pasienten kan søke helsehjelp i tide, dersom komplikasjoner som følge av legemiddelbruken skulle oppstå. Videre må det på vanlig måte foretas en medisinsk faglig forsvarlighetsvurdering av pasienten opp mot risiko for bivirkninger, der vaksinen seponeres eller man på annen måte håndterer risiko for bivirkninger eller andre kontraindikasjoner.

Juridiske rammer ved fortsatt stans av AstraZeneca

Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram § 4a, tillegger ansvaret for innholdet i koronavaksinasjonsprogrammet til Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet har anledning til å bestemme hvilke vaksiner som skal tilbys i vaksinasjonsprogrammet. I dette ligger også adgang til å stanse bruk av bestemte vaksiner. Konkret vurderes nå dette når det gjelder videre bruk av

AstraZeneca. Det er reist spørsmål hvordan fortsatt stans stiller seg i forhold til de personer som har fått første dose av vaksinen.

Helsedirektoratet vurderer at ved stans av AstraZeneca vil ikke den som har fått første dose ha et rettslig krav på å få samme vaksine videre, men kan tilbys annen vaksine. Retten til å medvirke i valg mellom ulike vaksiner vil ikke omfatte vaksiner som ikke lenger tilbys i koronavirusvaksinasjonsprogrammet, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 3-1. I slike tilfeller må koronavirusvaksinasjonsprogrammet tilby annen vaksine for å sikre at pasientene får fullført vaksinasjon mot covid-19, slik man har rett til etter smittevernloven § 6-1.

Forholdet til Pasientskadeerstatning

Helsedirektoratet har også vurdert betydningen av organiseringen av tilbud av vaksine for om pasienten er omfattet av Pasientskadeerstatningsordningen.

Pasientskadeerstatning for skader på pasienter som følger av vaksinasjon reguleres av to alternative hjemmelsgrunnlag. For det første kan det ytes pasientskadeerstatning til den som er påført en skade etter bruk av vaksine, og som kan sannsynliggjøre at vaksinen er årsaken til skaden. Denne bestemmelsen, pasientskadeloven § 2 første ledd bokstav d, har et beviskrav med krav om sannsynlighetsovervekt om at skaden skyldes vaksinen.

Det andre hjemmelsgrunnlaget vil være pasientskadeloven § 3 annet ledd, en bestemmelse som gir grunnlag for å erstatte skader etter bruk av "anbefalte eller påbudte vaksiner" etter smittevernloven. Det er ikke krav om at pasienten sannsynliggjør at det er vaksinen som er årsaken til skaden etter denne regelen, beviskravet er lempet, og dette gjør det langt lettere å nå fram med et krav om erstatning.

Det er forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram og vaksinasjonstilbudet i forskriftens § 3 som er styrende for hvilket av de to alternative hjemmelsgrunnlagene som kommer til anvendelse. Vaksinasjonsprogrammet mot covid-19 i forskriftens § 4a, hvor det fremgår at "*vaksine mot covid-19 skal tilbys etter retningslinjer fra Folkehelseinstituttet*" kan gi grunnlag for erstatning etter pasientskadeloven § 3 annet ledd, altså det grunnlaget som gir pasientene best erstatningsrettslig vern. Det vil da kunne gis erstatning for kjente bivirkninger knyttet til vaksinen, uten at det stilles krav til sannsynlighetsovervekt, altså at det er mer sannsynlig at vaksinen er årsak til skaden enn at den ikke er det.

For å sikre pasienter grunnlag for rett til pasientskadeerstatning for eventuelle skader som følge av vaksinasjon mot covid-19 bør en sikre at alle aktuelle vaksiner komme inn under vaksinasjonsprogramforskriften § 4a og "*tilbys etter retningslinjer fra Folkehelseinstituttet*".