

## COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

# Vurdering rundt behov for booster dose til personer vaksinert med Janssen-vaksinen

01.10.2021



## Oppdatering per 1.10.2021 - Konsekvenser for koronasertifikat

Personer som har mottatt én dose Janssen regnes som fullvaksinerte. De som mottar ekstra dose Janssen går fra “1 av 1” til “2 av 1”, mens de som mottar mRNA-vaksine som ekstra dose går til “2 av 2” fordi mRNA-vaksinene er markedsført som 2-dosevaksine.

Reglene for hva som gir gyldig koronasertifikat for innenlands bruk (kontrollside Norge) etter ekstra dose er tilsvarende reglene for innreise i Norge med norsk eller utenlandsk EU DCC (EU digitalt koronasertifikat). Gyldigheten koronasertifikatet allerede hadde grunnnet fullvaksinering påvirkes ikke, det vil si at vi aksepterer innreise med EUs digitale koronasertifikat utstedt i andre land basert på ekstra doser f.o.m. vaksinasjonsdagen.

Når det gjelder grensepassering er EUs prinsipp i koronasertifikatet at sertifikatet skal godtas av mottakerlandet dersom det er en del av vertslandets vaksinasjonsstrategi. Det kan bli sprik i vaksinasjonsstrategiene rundt Janssen, hvordan land presenterer booster doser i sertifikatene og premissene deres for innreise etter booster doser. Det kan tenkes at noen land vil kreve at det må gå et visst antall dager fra boosterdose til innreise, og det kan tenkes at noen land vil nekte innreise basert på “Janssen 1 av 1” etter at de selv har innført boosterdosser.

FHI vil oppdatere følgende nettside rundt gjeldende regler for koronasertifikat <https://www.fhi.no/om/koronasertifikat/til-helsepersonell-vanlige-problemstillinger-om-koronasertifikat/#hvordan-vises-vaksinene>

## Fra tidligere vurdering rundt boosterdose til Janssen-vaksinerte datert 15.09.2021

### Folkehelseinstituttets anbefaling

**FHI anbefaler at de åpnes for at de som er vaksinert med én dose Janssen-vaksine kan få tilbud om en ekstra dose med mRNA-vaksine for å øke beskyttelsen mot smitte med koronaviruset og mot alvorlig forløp av covid-19. Det bes om en avklaring fra helse- og omsorgsdepartementet på hvilke konsekvenser en slik anbefaling vil ha for koronasertifikatet ved innreise til andre land.**

### Problemstilling

I hvilken grad vil det være nyttig å bruke mRNA vaksiner som booster etter en dose Janssen for å oppnå bedre beskyttelse mot deltavarianten?

## Bakgrunn

Det er i overkant av 4 000 personer i Norge som er registrert vaksinert med Janssen-vaksinen i SYSVAK. Fullvaksinasjon med Janssen-vaksinen (én dose) ser ut til å gi noe lavere beskyttelse mot infeksjon (77 %) og symptomatisk sykdom (70 %) med opprinnelig virusvariant (villtypen) (1;2) sammenliknet med fullvaksinasjon med to doser mRNA-vaksine fra BioNTech/Pfizer eller Moderna (95 %) (3;4). Når det gjelder beskyttelse mot alvorlig sykdom er forskjellen mellom Janssen-vaksinen og mRNA-vaksinene imidlertid mindre (Janssen 85 % beskyttelse; mRNA-vaksine 90-95 % beskyttelse) (1;3;4).

Det er av særlig interesse å sammenfatte kunnskap om vaksinenes evne til å beskytte mot det mer smittsomme deltaviruset som nå er den dominerende varianten i Norge og mange andre land. Selv om beskyttelsen mot symptomatisk sykdom etter infeksjon med deltavarianten er noe redusert, er beskyttelsen mot alvorlig sykdom og innleggelse ikke vesentlig påvirket etter vaksinasjon med mRNA-vaksine (BioNTech/Pfizer 96 % beskyttelse) eller AstraZeneca-vaksinen (92 % beskyttelse) gitt i to doser (5).

Beskyttelse mot deltavarianten er signifikant høyere etter 2 doser med mRNA-vaksine sammenliknet med én dose. Dette gjelder også for AstraZeneca-vaksinen som er av samme type som Janssen-vaksinen (adenovirus vektor basert vaksine). Det har i tillegg vist at immunresponsen etter en dose med AstraZeneca-vaksinen kan forsterkes ved å gi en dose med mRNA-vaksine.

Disse momentene gir grunnlag for å vurdere om de som er fullvaksinert med Janssen-vaksinen (en dose), vil kunne oppnå en bedre beskyttelse mot deltaviruset ved å legge til en booster dose med en mRNA-vaksine.

## Sikkerhet

Sikkerhetsaspektet ved å kombinere Janssen-vaksine med en mRNA-vaksine som booster er ikke systematisk undersøkt. Det foreligger imidlertid tilfredsstillende data for sikkerhet og bivirkninger for AstraZeneca-vaksinen (samme vaksintype som Janssen-vaksinen) i kombinasjon med en mRNA-vaksine (BioNTech/Pfizer) (6;7).

## Immunrespons

Nøytraliserende antistoffer, som binder virus og hindrer viruset i å trenge inn i kroppens celler, er den immunologiske markøren som korrelerer best med beskyttelse mot symptomatisk infeksjon, men det er ikke etablert et antistoffnivå som kan måles og gi svar på om man er beskyttet eller ikke (8). En studie som sammenlikner mange vaksinekandidater med hensyn på evne til å danne nøytraliserende antistoffer mot villtypen viser at Janssen-vaksinen induserer lavere nivåer av nøytraliserende antistoffer enn mRNA-vaksinene (9;10). Preliminære publiserte data fra produsenten (11) viser at en dose Janssen-vaksine gir nøytraliserende antistoffer også mot andre virusvarianter, inkludert deltavarianten, opptil 8 måneder etter vaksinerings. Nivået av disse antistoffene er imidlertid noe redusert sammenliknet med villtypen. Størst reduksjon i nivå av nøytraliserende antistoffer ble observert for Beta (3,6 fold) og Gamma-varianten (3,4 fold), mens reduksjonen for deltavarianten (B.1.617.2.) var vesentlig mindre (1,6 fold). De relative forskjellene mellom virusvariantene som her er vist samsvarer med tilsvarende studier av nøytraliserende antistoffer etter vaksinerings med mRNA-vaksiner og AstraZeneca-vaksinen (12-14), og tilsier at reduksjonen i nivået av antistoffer som kan nøytralisere deltavarianten er lavere enn for andre varianter. Når det gjelder de faktiske nivåene av nøytraliserende antistoffer som kan binde deltavarianten viser imidlertid komparative studier utført med samme målemetode at Janssen-vaksinen (en dose) er betydelig svakere enn mRNA-vaksinene gitt som to doser (8;14;15). I likhet med andre vaksiner er det kommet fram at to doser med Janssen-

vaksine gir generelt høyere nivåer av nøytraliserende antistoffer sammenliknet med én dose (2,6 - 2,9 ganger høyere) (16). Selv om denne faktoren tas inn i sammenlikningen, er det fortsatt en forskjell i favør av mRNA-vaksinene med hensyn på produksjon av slike antistoffer.

For alle vaksiner gjelder det at det er de nøytraliserende antistoffene (hindrer infeksjon) som blir mest påvirket av endringer i viruset, og den nøytraliserende evnen er vist å være noe redusert mot nye virusvarianter. Andre, potensielt viktige beskyttelsesmekanismer som antistoff-avhengig cellulært drap, komplement- og NK celle aktivering og T-celle responser ser ut til å være lite påvirket av variasjoner i S-proteinet. Dette er også vist for Janssen-vaksinen (17), og samsvarer med at disse mekanismene er relatert til beskyttelse mot et alvorlig sykdomsforløp.

## Effekt

Foreløpige og upubliserte data fra en fase 3 studie i Sør-Afrika (Sisonke-studien) med Janssen-vaksinen (én dose) blant helsepersonell viser 71 % beskyttelse mot alvorlig sykdom og innleggelse for deltavirus infeksjon og 67 % beskyttelse for betavirus infeksjon. Beskyttelsen mot død som følge av deltavarianten var imidlertid betydelig høyere (96 %).

Det er videre vist at beskyttelse mot deltavarianten er signifikant høyere etter 2 doser med samme vaksine sammenliknet med én dose. Dette gjelder både for mRNA-vaksinene og for AstraZeneca-vaksinen som er av samme type som Janssen-vaksinen (15).

Selv om beskyttelsen mot symptomatisk sykdom etter infeksjon med deltavarianten er noe redusert, er det fortsatt slik at beskyttelsen mot alvorlig sykdom og hospitalisering er høy etter vaksinasjon med mRNA-vaksine (BioNTech/Pfizer 96% beskyttelse) og AstraZeneca-vaksine (92% beskyttelse) (5).

Det er sett en høyere andel gjennombruddsinfeksjoner med Janssen vaksinen sammenliknet med Comirnaty (mRNA vaksine) både i Danmark (2,1 % for Janssen og 0,21% for Comirnaty) (18) og i Norge (0,98 % for Janssen og 0,13 % for Comirnaty) (19).

Erfaringer med heterologe vaksineregimer (kombinasjon av ulike vaksiner) kan også brukes som underlag for vurdering av behov for booster-dose etter Janssen-vaksinering. Studier viser at immunresponsen induert med AstraZeneca-vaksine, kan forsterkes ved å gi en booster dose med mRNA-vaksine. Dette gjelder både antistoffer og T-celle responser målt som interferon-gamma produksjon (6;7). En viktig observasjon var at forsterkningen av antistoffresponsen var høyere ved å bruke mRNA-vaksine som booster sammenliknet med å bruke den samme adenovirus-baserte vaksinen som booster. Det kom også fram at optimal T-celle respons ble induert med adenovirus-basert vaksine etterfulgt av mRNA-vaksine (BioNTech/Pfizer). Selv om disse studiene er basert på AZ vaksine er resultatene også relevante for vurderinger av Janssen vaksinen siden begge er adenovirus-baserte vaksiner. Det pågår for tiden en utprøving av én dose Janssen etterfulgt av en dose mRNA vaksine, men resultatene er ennå ikke publisert (20).

## Vurdering

Følgende momenter tilsier at en booster dose (med mRNA-vaksine) etter vaksinering med Janssen-vaksinen (én dose) kan være fordelaktig for å øke beskyttelsen mot deltaviruset:

- Nivået av nøytraliserende antistoffer mot deltavarianten er lavere for personer som er fullvaksinert med Janssen-vaksinen (én dose) sammenliknet med de som er fullvaksinert med mRNA-vaksinene (to doser).

- Janssen-vaksinen har noe lavere effekt (mot villtypen) sammenliknet med mRNA-vaksinene både når det gjelder beskyttelse mot symptomatisk sykdom og alvorlig sykdom/hospitalisering.
- Effekten for Janssen-vaksinen mot hospitalisering med deltavarianten er foreløpig estimert til 71 %. Dette er noe lavere enn effekten etter én dose med AstraZeneca-vaksinen eller én dose mRNA-vaksine. Effekten er også en god del lavere enn tilsvarende beskyttelse mot hospitalisering med deltavarianten rapportert for mRNA- vaksiner fra BioNTech/Pfizer og Moderna etter to doser (90-95 %).
- Flere studier tilsier at et to-doseregime generelt øker beskyttelsesgraden, inkludert beskyttelse mot deltaviruset og andre varianter.
- Studier tilsier at immunresponsen fra adenovirus-baserte vaksiner (som Janssen-vaksinen) kan forsterkes ved å gi en booster dose med mRNA-vaksine. Forsterkningen av antistoff-responsen er høyere ved å bruke mRNA-vaksine som booster sammenliknet med å bruke samme adenovirus-baserte vaksine som booster.

En samlet vurdering av resultatene fra dette feltet tilsier usikkerhet knyttet til hvor stor økning i beskyttelsen mot deltavarianten som eventuelt kan oppnås ved å gi mRNA-vaksine som booster-dose, men det er sannsynlig at en booster dose med mRNA-vaksine vil gi noe bedre beskyttelse både mot smitte og alvorlig sykdom.

## Referanser

1. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021.
2. Corchado-Garcia J, Puyraimond-Zemmour D, Hughes T, Cristea-Platon T, Lenehan P, Pawlowski C, et al. Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.04.27.21256193.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020.
5. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine* 2021;385(7):585-94.
6. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*.
7. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;398(10303):856-69.
8. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021;27(7):1205-11.

9. Rogliani PCACMCL. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies: A Network Meta-Analysis across Vaccines. *Vaccines* 2021.
10. Naranbhai V, Garcia-Beltran W, Mairena CB, Thierauf J, Chang C, Kirkpatrick G, et al. Immunogenicity of mRNA-1273, BNT162b2 and Ad26.COVS COVID-19 vaccines. *medRxiv*; 2021.
11. Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, van der Vlugt R, Schouten T, et al. Ad26.COVS elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern. *bioRxiv* 2021:2021.07.01.450707.
12. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv*; 2021.
13. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell* 2021;184(16):4220-36.e13.
14. Tada T, Zhou H, Samanovic M, Dcosta B, Cornelius A, Mulligan M, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv*; 2021.
15. Nasreen S, Chung H, He S, Brown K, Gubbay J, Buchan S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv*; 2021.
16. Sadoff J, Le Gars M, Cardenas V, Shukarev G, Vaissiere N, Heerwegh D, et al. Durability of antibody responses elicited by a single dose of Ad26.COVS and substantial increase following late boosting. *medRxiv* 2021:2021.08.25.21262569.
17. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COVS Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021.
18. SSI - Statens Serum Institut (SSI). Covid-19 – infektioner efter vaccination [cited 090921]. Available from:  
<https://files.ssi.dk/covid19/gennembrudsinfektion/rapport/gennembrudsinfektion-covid19-uge35-2021-83op>
19. FHI. COVID-19 Ukerapport – uke 35 onsdag 8. september 2021[cited 090921]. Available from:  
<https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdbf381ab52e6157/vedlegg/2021/ukerapport-uke-35-30.08--05.09.21.pdf>
20. A Trial Among HealthCare Workers (HCW) Vaccinated With Janssen Vaccine: the SWITCH Trial (SWITCH). [cited 070921]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927936?term=janssen&cond=Covid19&draw=2&rank=1>