

KORONAVAKSINASJONSPROGRAMMET

Vurderinger rundt bruk av  
COVID-19 Vaccine Janssen  
i koronavaksinasjonsprogrammet

09.05.2021



## Innholdsfortegnelse

Folkehelseinstituttets anbefaling.....	2
Oppsummering.....	3
Innledning.....	6
Bakgrunn om Janssen-vaksinen og alvorlige bivirkninger.....	6
Dokumentasjon for effekt og sikkerhet fra kliniske studier.....	6
Erfaringer ved bruk av vaksinen i USA.....	7
Erfaringer fra bruk av vaksinen i Sør-Afrika.....	8
Risiko for utvikling av TTS/VITT ved andre virusvektorvaksiner.....	9
Diagnostikk og behandling av TTS/VITT.....	9
Vurdering rundt bruk av Janssen-vaksinen i Europa.....	9
EMAs vurderinger.....	9
Vurderinger i andre land.....	10
Bruk av Janssen-vaksinen i koronavaksinasjonsprogrammet i Norge.....	11
Alternativer for bruk.....	11
Risiko ved håndtering av et potensielt stort antall meldinger om bivirkninger.....	13
Status for antall vaksinerte i Norge.....	15
Konsekvenser for vaksinasjonskalenderen.....	15
Beregninger av kostnad og nytte.....	17
Resultater fra matematiske modelleringer.....	18
Vurderinger rundt holdninger og tillit til koronavaksinasjon.....	19
Frivillig bruk av vaksiner.....	20
Internasjonale aspekter.....	20

## Folkehelseinstituttets anbefaling

Janssen-vaksinen er en effektiv vaksine med flere fordeler. Vaksinen ser ut til å ha en positiv nytte/risiko-profil for eldre aldersgrupper og også i noe yngre aldersgrupper i land med mye smitte. Folkehelseinstituttet mener at Janssen-vaksinen ikke skal tas i bruk i det norske koronavaksinasjonsprogrammet i den situasjonen landet er i nå. Dette bygger på følgende argumenter:

- Forsinkelsen ved å ikke bruke Janssen-vaksinen estimeres i det nøkterne scenariet til inntil 2 uker i den yngste aldersgruppen (18-44 år) og vil finne sted i en periode av pandemien hvor tiltaksbyrden med stor sannsynlighet vil være mye mindre enn nå.
- Det er stor usikkerhet om forekomsten av de alvorlige, men sjeldne bivirkningene ved bruk av Janssen-vaksinen. Norge har etter vaksinasjon med den liknende AstraZeneca-vaksinen registrert en høyere forekomst av de alvorlige bivirkningene og dødsfall etter første dose sammenlignet med andre land, uten at vi ennå vet hvorfor.
- Vi kjenner kun til forekomsten av de alvorlige bivirkningene etter bruk av Janssen-vaksinen slik de er referert til fra USA. Hvis vi legger til grunn forekomsten som er rapportert blant kvinner under 50 år (0,7 pr 100.000 vaksinerte), vil det for kvinner i alderen 18 til 50 år i Norge være mer risikabelt å la seg vaksinere med Janssen-vaksinen enn å vente på å bli vaksinert med en mRNA-vaksine.
- Matematiske modelleringer antyder at mRNA-vaksiner vil gi en bedre beskyttelse av befolkningen enn kombinert bruk av virusvektor-vaksiner og mRNA-vaksiner.
- Det kan bli dårligere oppslutning om Janssen-vaksinen på grunn av kunnskapen om bivirkninger, slik at innsparingene i tid som vi kan få ved bruk av denne vaksinen er mindre enn estimatene viser.
- Smittesituasjonen i Norge er under kontroll, og vil sannsynligvis holdes under kontroll til alle kan være tilbudt første dose mRNA-vaksine.
- Vi har kommet langt i å vaksinere personer over 65 år.
- Vi har god tilgang på alternative vaksiner som har bedre dokumentasjon på effekt mot infeksjon og smittespredning, noe som er viktig for det videre programmet.

Folkehelseinstituttet foreslår imidlertid at det vurderes om Janssen-vaksinen vi har mottatt så langt og det vi vil motta den nærmeste tiden, skal brukes til å bygge opp et beredskapslager i tilfelle det oppstår svikt i leveranser fra mRNA-produsentene eller en dramatisk forverret smittesituasjon. Størrelsen på og varigheten av et slikt lager bør vurderes av FHI og besluttes av regjeringen.

Folkehelseinstituttet mener at hvorvidt innbyggere selv kan velge å ta Janssen-vaksinen ikke er aktuelt innen koronavaksinasjonsprogrammet. En eventuell slik beslutning bør tas av Helse- og omsorgsdepartementet.

## Oppsummering

Janssen-vaksinen gir god beskyttelse mot covid-19-sykdom og har en stor fordel ved at den gis som bare én dose. Norge vil motta et betydelig antall doser av denne vaksinen i løpet av andre kvartal 2021. Smittesituasjonen i Norge er under kontroll, og vil sannsynligvis holdes under kontroll til alle kan være tilbudt første dose mRNA-vaksine. De fleste over 65 år har mottatt første dose med en annen vaksine, og også etter hvert en god andel av de yngre med underliggende sykdommer.

Det er imidlertid nå klart at de samme sjeldne, men alvorlige bivirkningene (nå kalt trombose med trombocytopeni syndrom (TTS/VITT) eller vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni<sup>1</sup> (VITT)) som tidligere er rapportert for AstraZeneca-vaksinen også forekommer etter Janssen-vaksinen. Det er fortsatt ufullstendig kunnskap om hyppigheten av denne tilstanden blant de som har mottatt Janssen-vaksinen og om hvorvidt risikoen er større i enkelte grupper. Foreløpige beregninger fra USA antyder en hyppighet på 7 tilfeller per 1 million vaksinerte for kvinner under 50 år. Denne forekomsten er sammenliknbar med det som er rapportert for AstraZeneca-vaksinen i Europa, men langt lavere enn det som er observert i Norge der TTS/VITT har vært rapportert blant 1 per 22 000 vaksinerte, og samlet for Norge og Danmark 1 per 40 000 vaksinerte<sup>2</sup>. Om den høyere forekomsten i Norge og Danmark skyldes ufullstendig rapportering i andre land eller andre forhold, vet vi ennå ikke. Det er så langt ikke identifisert faktorer eller indikatorer som kan forutsi risiko for tilstanden etter vaksinasjon, det være seg kjønn, alder, underliggende sykdom eller medisinbruk. Det er i tillegg usikkert hvorvidt det er mulig å diagnostisere TTS/VITT i tide slik at det er mulig å tilby behandling som forhindrer senskader og død.

EMA har konkludert med at TTS/VITT er en svært sjelden bivirkning for Janssen-vaksinen<sup>3</sup>, og at det så langt ikke holdepunkter for at man kan si at TTS/VITT forekommer sjeldnere etter vaksinasjon med Janssen-vaksinen. EMA konkluderer med at det samlet sett er et positivt nytte/risikoforhold ved bruk av vaksinen, men at vurderinger av bruk av vaksinen vil kunne være forskjellig fra land til land avhengig av smittesituasjonen i landet og tilgang til vaksiner. Både EMA og amerikanske ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) har gjort kost-nytteberegninger for bruk av Janssen-vaksinen sammenlignet med ingen vaksine, og har ikke sammenlignet med en situasjon med tilgang på andre alternative vaksiner. Svenske myndigheter har vurdert Janssen-vaksinen likt som AstraZeneca-vaksinen, og benytter kun vaksinen til personer over 65 år. Ettersom de fleste i denne gruppen har startet vaksinasjon med andre vaksiner, vil de foreløpig avstå fra å ta Janssen-vaksinen i bruk. Danske myndigheter har besluttet å ikke ta i bruk Janssen-vaksinen i det danske koronavaksinasjonsprogrammet. Sentralt i FHIs vurdering av Janssen-vaksinen er at vi har god tilgang på andre vaksiner. I studiene som ligger til grunn for godkjenningen, har mRNA-vaksinene vist høyere grad av beskyttelse mot alvorlig sykdom og en høyere sannsynlighet for å redusere smittespredning enn Janssen-vaksinen. I tillegg kan mRNA-vaksiner i motsetning til virusvektor-vaksiner gis i gjentatte doser uten risiko for immunitet mot selve virusvektoren, hvis det skulle vise seg å bli behov for revaksinasjon i fremtiden.

---

<sup>1</sup> Greinacher A et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>  
Schultz NH et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>  
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-followingthorough>  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

<sup>2</sup> Pottegård et al. BMJ 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

Dersom andre vaksiner leveres som forventet, vil et eventuelt bortfall av Janssen-vaksinen i koronavaksinasjonsprogrammet medføre en forsinkelse på opptil to uker for den første dosen i den yngste aldersgruppen fra 18-44 år. Forsinkelsen er altså betydelig kortere enn det som har vært kommunisert tidligere og skyldes økte leveranser med særlig BioNTech/Pfizer-vaksinen i sommermånedene. I tillegg vil denne forsinkelsen komme i den yngste aldersgruppen som har liten sykdomsbyrde, og den vil skje på et tidspunkt hvor det sannsynligvis vil være mindre smitte og en langt mindre tiltaksbyrde enn det er nå. Kostnadene ved denne forsinkelsen kan altså ikke beregnes ut fra den situasjonen vi har vært i.

Den observerte forekomsten av TTS/VITT etter vaksinasjon med Janssen-vaksinen er så langt noe lavere enn det som er rapportert etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen. Vi vet imidlertid ikke om den observerte frekvensen svarer til reell risiko, og hvor fullstendig rapporteringen av bivirkningene er i USA. Noen land i Europa har tatt i bruk Janssen-vaksinene også blant personer under 65 år, men det er foreløpig relativt få doser administrert og oppfølgingstiden etter vaksinasjon er kort. For å ha et sikrere beregningsgrunnlag, trenger man mer data og lengre observasjonstid. Videre må man ha data fra populasjoner som er omfattet av rapporterings- og overvåkningssystemer som registrerer bivirkninger raskt og mer fullstendig. Selv med forekomsten som er rapportert fra USA, vil det for kvinner i alderen 45-59 år i Norge være en tilnærmet lik risiko å utsette vaksinasjon med en uke som å la seg vaksinere, når utfallsmålet er alvorlig sykdom. For yngre kvinner kan man utsette vaksinasjon ytterligere. Hvis vi gjør tilsvarende beregninger for dødelighet av vaksinen, vil det for kvinner i alderen 45-65 år en 1 – 5 ukers forsinkelse i vaksinasjon gjøre at risiko for å dø av covid-19 svarer til risiko for å dø av vaksinen. Vi har da lagt til grunn en observert dødelighet hos kvinner på 0,14 pr 100.000. Vi har ikke gjort tilsvarende beregninger for menn.

Et selvstendig poeng når det gjelder bruk av virus-vektorvaksiner er at disse er svært reaktogene, og gir mange mer vanlige og forbigående bivirkninger hos et stort antall av de vaksinerte. Dette sammen med engstelsen for de alvorlige bivirkningene vil kunne gi et svært stort antall bivirkningsmeldinger ved bruk av Janssen-vaksinen, som vil være svært krevende å håndtere og være en trussel mot en tidsriktig og god bivirkningsovervåkning.

Tillit er alltid avgjørende i gjennomføringen av et vaksinasjonsprogram og for å oppnå målet om en høy vaksinedekning i alle anbefalte grupper. Spørreundersøkelsen koronavaksinasjons-trackeren viser at det er stor skepsis til bruk av Janssen- og AstraZeneca-vaksinene, men lite for mRNA-vaksinene. Det vil med stor sannsynlighet altså være slik at det for virus-vektorvaksinene ikke er antall vaksiner som er tilgjengelig som styrer opptaket i befolkningen, men antall innbyggere som vil la seg vaksinere. Valg av vaksiner i programmet har konsekvenser også utover situasjonen vi er i. Innbyggerne må ha tillit til at vi tar konsekvensene av påviste alvorlige bivirkninger i fortsettelsen av koronavaksinasjonsprogrammet, i fremtidig vaksineutvikling, i fremtidige pandemier og i andre vaksinasjonsprogram.

FHI mener at dersom Janssen-vaksinen ikke lenger anbefales i koronavaksinasjonsprogrammet, vil det ikke være aktuelt med frivillig bruk. Frivillig bruk av Janssen-vaksinen utenfor koronavaksinasjonsprogrammet vil ha mange etiske og juridiske problematiske sider. Hvis regjeringen velger å vurdere å etablere et frivillig tilbud bør FHI få i oppdrag å vurdere om det kan ha betydning for programmet.

Janssen-vaksinen har med sin høye effekt (i underkant av 70 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom og 77 - 92 % beskyttelse mot mer alvorlig sykdom), sitt én-dose-regime og vanlige kjølekjede mange fordeler, og kan være godt egnet som en beredskapsvaksine i en situasjon hvor leveransen av andre vaksiner svikter og hvis smitten øker dramatisk i Norge. Hvis man velger å ha et beredskapslager, må

dette veies opp mot det etisk problematiske i at vi har et stort beredskapslager mens det er vaksinemangel i andre land. Janssen-vaksinen er et godt alternativ i mange av verdens fattigere land med utstrakt smitte. Sverige oppbevarer dosene de har mottatt på tilsvarende måte.

## Innledning

I dette notatet vil vi først beskrive egenskaper ved Janssen-vaksinen, kunnskapen vi har så langt om de sjeldne, men alvorlige bivirkningene som også er sett etter AstraZeneca-vaksinen og de vurderinger vi har kjennskap til fra andre land. Vi vil deretter vurdere Janssen-vaksinen i det norske koronavaksinasjonsprogrammet: fordeler og ulemper ved valg av forskjellige vaksiner i programmet, alternativer og konsekvenser for programmet av de ulike alternativene, kost/nytte-beregninger samt vurderinger av tillit og internasjonale aspekter. Vi vurderer ikke bredere samfunnsøkonomiske konsekvenser av ulike vaksineanbefalinger, men viser til vårt svar på oppdrag 21 (levert 12. april 2021).

FHIs anbefaling for det norske koronavaksinasjonsprogrammet tar utgangspunkt i situasjonen i Norge, og særlig smittespredning, sykdom og dødsfall knyttet til infeksjon med SARS-CoV-2/covid-19, tilgangen til vaksiner og tiltaksbyrde. Det er en vurdering gitt situasjonen slik den er nå, og i den nærmeste fremtid, det vil si i perioden frem til hele den voksne befolkningen ned til 18 år forventes å være fullvaksinert. Vurderingene av bruk av vaksinen vil kunne se annerledes ut i andre land. Situasjonen vil kunne endre seg og det kan komme ny kunnskap som gjør at anbefalingene for Norge må revurderes.

## Bakgrunn om Janssen-vaksinen og alvorlige bivirkninger

### *Dokumentasjon for effekt og sikkerhet fra kliniske studier*

Vaksinen bygger på samme vaksineplattform som AstraZeneca-vaksinen, men benytter et humant forkjølelsesvirus (adenovirus) istedenfor et fra sjimpanse som vektor. I tillegg skiller den seg fra AstraZeneca-vaksinen 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. Vaksinen gis som kun 1 dose og kan oppbevares i kjøleskap.

I fase 3-studiene er vaksinen vist å gi 67 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom 14 dager etter vaksinasjon, mens beskyttelse mot mer alvorlig sykdom var 77 % etter 14 dager og 85 % etter 28 dager<sup>4</sup>. Beskyttelse mot asymptomatisk infeksjon ble evaluert ved antistoffmåling 71 dager etter vaksinasjon og er basert på kun et lite utvalg av deltagerne i studien. Estimater er derfor usikkert, men antyder 66 % reduksjon av asymptomatisk infeksjon etter vaksinasjon. Siden vaksinen ikke har vært i utstrakt bruk over lengre tid, foreligger det ikke resultater fra oppfølgingsstudier.

De vanligste rapporterte bivirkningene etter vaksinasjon fra de kliniske studiene 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 noen også kan få mer plagsomme symptomer. Generelt får yngre personer mer bivirkninger enn eldre. Dette skyldes at immunsystemet er mer reaktivt hos yngre personer.

I fase 3-studien til Janssen var det rapportert noen flere tilfeller av blodpropper (blodpropp i lunge eller ben) blant deltagerne i vaksinegruppen sammenliknet med de som fikk placebo, men tallene og forskjellene er små. Det var også rapportert ett tilfelle av sinusvenetrombose (blodpropp i blodårene som drenerer blod fra hjernen), blødning og lavt antall blodplater hos en tidligere frisk 25-årig mann som mottok vaksine, i tillegg til ett tilfelle av sinusvenetrombose med normalt antall blodplater hos en

---

<sup>4</sup> Sadoff et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>

i placebogruppen<sup>56</sup>. Senere undersøkelser av nedfrosne prøver fra den 25 år gamle mannen har vist at han utviklet antistoffer mot platefaktor 4 etter vaksinasjon, tilsvarende det som er beskrevet ved TTS/VITT.

### *Erfaringer ved bruk av vaksinen i USA*

Fordi vaksinen er en én-dose-vaksine som kan oppbevares i kjøleskap, er den velegnet til bruk i deler av befolkningen som det kan være vanskelig å nå ut til, enten geografisk (landsbygd) eller fysisk (utsatte grupper, studenter). Det er gitt 7,9 millioner doser i USA fra 2. mars inntil vaksinen ble satt på pause 13. april, hvorav 1,87 millioner doser er gitt til kvinner i alderen 18-49 år, og 3,99 millioner doser er gitt til kvinner fra 18 år og over. Per 8. mai er det registrert 8,9 millioner satte doser av Janssen-vaksinen.<sup>7</sup>

Det er per 25. april rapportert om 17 tilfeller med TTS/VITT i tidsrelasjon (6-15 dager) til vaksinasjon etter bruk av Janssen-vaksinen<sup>8</sup>. Alle tilfellene er hos kvinner, 14 hadde en alvorlig blodpropp-tilstand i hjernens drenerende årer (sinusvenetrombose) og 3 er døde. Hovedvekten av tilfellene ble rapportert hos kvinner under 50 år, med høyest rapportering i aldersgruppen 30-39 år. Alle hadde lavt antall blodplater, men bare 12 av de 17 hadde svært lavt antall ( $<50 \times 10^9/\text{mm}^3$ ). 12 av 17 hadde antistoffer mot platefaktor 4, for de siste 5 var disse opplysningene ikke tilgjengelige. Per nå er det allikevel ikke mulig å avgrense risiko til definerte aldersgrupper eller kjønn, selv om majoriteten av de meldte tilfellene er blant kvinner under 50 år.

For 15 av de 17 tilfellene av TTS/VITT foreligger det detaljerte beskrivelser av helsetilstanden<sup>9</sup>. Ingen sikre risikofaktorer ble identifisert, men 7 kvinner var overvektige, 2 brukte hormonelt prevensjonsmiddel, 2 hadde hypertensjon, og 2 hadde lavt stoffskifte. Ingen hadde koagulasjonsforstyrrelser.

Hyppighet for TTS/VITT i aldersgruppen kvinner < 50 år ble beregnet til 7 per million vaksinerte basert på tallene presentert av ACIP 23.april, som er i samme størrelsesorden som er funnet for AstraZeneca-vaksinen i europeiske og britiske beregninger. Tabellene nedenfor gir en oversikt over forekomst av TTS/VITT blant Janssen-vaksinerte kvinner per 21.april 2021.

Antall tilfeller av TTS/VITT blant kvinner i ulike aldersgrupper vaksinert med Janssen-vaksinen			
Aldersgruppe	TTS/VITT tilfeller	Antall doser	Rapporteringsrate
18-29 år	3	579 709	5,2 per million
30-39 år	7	594 215	11,8 per million
40-49 år	3	692 370	4,3 per million
50-64 år	2	1 367 529	1,5 per million
65 + år	0	757 710	0 per million

Tabell 1: Antall tilfeller av trombose med trombocytopeni syndrom /vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (TTS/VITT) blant kvinner i ulike aldersgrupper vaksinert med Janssen-vaksinen i USA per 21. april 2021

<sup>5</sup> FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVID.S Vaccine for the Prevention of COVID-19

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

<sup>6</sup> ACIP møte om Janssen-vaksinen 14.april 2021

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/02-COVID-Janssen-508.pdf>

<sup>7</sup> <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations>

<sup>8</sup> [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm?s\\_cid=mm7018e2\\_x](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm?s_cid=mm7018e2_x)

<sup>9</sup> Møtemateriale fra ACIP om COVID-19 Vaccine Janssen® sikkerhetssignal. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-04-23.html>

Antall tilfeller av TTS/VITT i ulike aldersgrupper vaksinert med Janssen-vaksinen						
Aldersgruppe	Kvinner			Menn		
	TTS/VITT tilfeller	Antall doser	Rate	TTS/VITT tilfeller	Antall doser	Rate
18-49 år	13	1 866 294	7,0 per million	0	1 977 330	0 per million
50 + år	2	2 125 239	0,9 per million	0	2 010 144	0 per million

Tabell 2: Antall tilfeller av trombose med trombocytopeni syndrom /vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (TTS/VITT) blant kvinner og menn vaksinert med Janssen-vaksinen i USA per 21.april 2021

I USA er det rådgivningsgruppen for amerikanske vaksinasjonsprogrammet ACIP som beslutter bruk av vaksiner. ACIP-medlemmene diskuterte 23. april tre ulike utfall for videre bruk av Janssen-vaksinen:

1. Gjenoppta bruk i alle aldre
2. Gjenoppta bruk i visse aldersgrupper eller kun for menn
3. Ikke bruke Janssen-vaksinen videre.

Etter en nytte-risikovurdering, besluttet ACIP å gjenoppta bruk av Janssen-vaksinen for alle aldersgrupper. I avstemningen var 10 medlemmer for å gjenoppta bruk for alle, mens 4 stemte mot og 1 stemte blank. Noen av medlemmene ønsket å begrense bruk for personer, eventuelt bare kvinner, under 50 år (alternativ 2). Bekymringen knyttet til en slik anbefaling baserte seg på praktiske problemer knyttet til at flere vaksiner da måtte være tilgjengelige på alle vaksinasjonssteder, kommunikasjonsutfordringer knyttet til bruk i ulike grupper, økende vaksineskepsis dersom vaksinen ble tillagt begrensninger. Medlemmene som stemte for videre bruk var på sin side bekymret for at en begrensning i bruk ville hindre at personer det var vanskelig å nå med vaksinasjon, eller som ønsket én-dosevaksine, ikke ville få tilbud eller forbli ufullstendig vaksinert. Det ble nevnt bekymring for at det ikke vil bli høy nok vaksinasjonsdekning i den voksne befolkningen i USA, og at hindre for å nå dette målet må minimeres.

ACIP besluttet at ved å gjenoppta bruk i alle aldre, skal det legges til varsel i produktomtalen om at kvinner under 50 år må informeres om risiko for alvorlig blodpropp og trombocytopeni, og hvilke symptomer dette kan gi for å kunne søke helsehjelp om det skulle oppstå.

Det er usikkert hvorvidt rapporteringssystemene i USA er gode nok til å fange opp det reelle antallet bivirkninger på dette området. Fra tidligere i pandemien er det for eksempel rapportert om anafylaksi etter mRNA-vaksinene ti ganger hyppigere i Europa enn i USA. Det kan tyde på at det er underrapportering og dermed en underestimering av tilfeller med TTS/VITT i USA. Dette må vi ta høyde for i vurderingene for Norge. Dersom vaksinen i tillegg først og fremst er brukt i befolkningsgrupper som ellers er vanskelige å nå (utsatte grupper), så kan det bidra til en ytterligere underrapportering.

### *Erfaringer fra bruk av vaksinen i Sør-Afrika*

Som beskrevet i svar på Oppdrag 21, er Janssen-vaksinen godkjent for bruk i Sør-Afrika kun i forbindelse med en klinisk studie blant helsearbeidere (Sisonke-studien<sup>10</sup>) der deltagerne vet hvilken vaksine de får. Studien har hatt en midlertidig pause fra 13.-27. april i forbindelse med utredningen rundt tilfellene av TTS/VITT i USA. Det er per 21. april rapportert om et fåtall tilfeller av blodpropper (blodpropp i leggen, lungene eller tilførende årer til øyet) hos personer med underliggende sykdommer som kan disponere for blodpropp. Ingen av disse personene har fått påvist blodpropp i kombinasjon med et lavt antall blodplater.

<sup>10</sup> <http://sisonkestudy.samrc.ac.za/>



### *Risiko for utvikling av TTS/VITT ved andre virusvektorvaksiner*

Adenovirusvektorer har vært testet ut i genterapi, vaksiner og kreftbehandling i nær 30 år. Det er likevel fortsatt bare tre adenovirus-baserte vektorvaksiner som er godkjent i Europa (en vaksine mot ebola i tillegg til de to mot covid-19), slik at svært sjeldne bivirkninger med denne vektoren vanskelig kan påvises før mange vaksineres med vaksinene fra AstraZeneca og Janssen i forbindelse med covid-19 pandemien. Adenovirus 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.

En av hypotesene om mekanismen bak de alvorlige tilfellene av uvanlige blodpropper med lavt antall blodplater som er observert etter vaksinasjon med både AstraZeneca-vaksinen og Janssen-vaksinen, er at selve virusvektoren eller kanskje komponenter i disse vaksinene setter i gang en kaskade som aktiverer blodplater og medfører antistoffer mot faktorer involvert i koagulasjonsprosessen. Dette er fortsatt under utredning. Selv om vaksinene fra AstraZeneca og Janssen er basert på forskjellige typer adenovirus, er immunresponsen mot begge typer virus liknende og 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 disse to vaksinene, også kan oppstå etter vaksinasjon med andre virusvektor-vaksiner som baserer seg på adenovirus.

### *Diagnostikk og behandling av TTS/VITT*

TTS/VITT kan behandles, men det fordrer tidlig identifisering av tilfellene. Selv med retningslinjer for behandling er det en svært alvorlig tilstand som utvikler seg svært raskt og med høy risiko for fatalt utfall. Det kan være vanskelig å identifisere tidlig i forløpet, fordi symptomene ikke behøver å være spesifikke (hodepine, uvelhet, slapphet) og målingen av antall blodplater kan være normal før tilstanden brått blir dramatisk (synsforstyrrelser, nakkestivhet, nevrologiske utfall og nedsatt bevissthet). Utfordringen ved behandling ligger blant annet i at vanlig behandling for å løse opp alvorlige blodpropper (heparin) kan forverre tilstanden. Behandlingen består i stedet av å stanse den pågående immunaktivering av blodplatene med intravenøst immunglobulin (IVIG) som hindrer binding av anti-platefaktor 4 til blodplatene, og annen immundempende behandling, i tillegg til annen type blodpropp-oppløsende behandling enn heparin. Behandlingen er høyspesialisert og krever høy grad av mistanke, erfaring og kunnskap. Pålitelige laboratorieundersøkelser for anti-platefaktor 4 gjøres kun på Universitetssykehuset i Nord-Norge (ELISA-test og funksjonstest), og undersøkelse for dette må gjøres før det gis IVIG og blodpropp-oppløsende behandling for å sikre diagnose. Prognosen er alvorlig, og selv ved ikke-dødelig utfall risikerer pasientene betydelige senskader etter for eksempel en hjerneblødning. Folkehelseinstituttet har tatt initiativ til at det via den kliniske ekspertgruppen i koronavaksinasjonsprogrammet utarbeides en veiledning på norsk for diagnostikk og behandling av pasienter med symptomer som leder til mistanke om TTS/VITT.

## Vurdering rundt bruk av Janssen-vaksinen i Europa

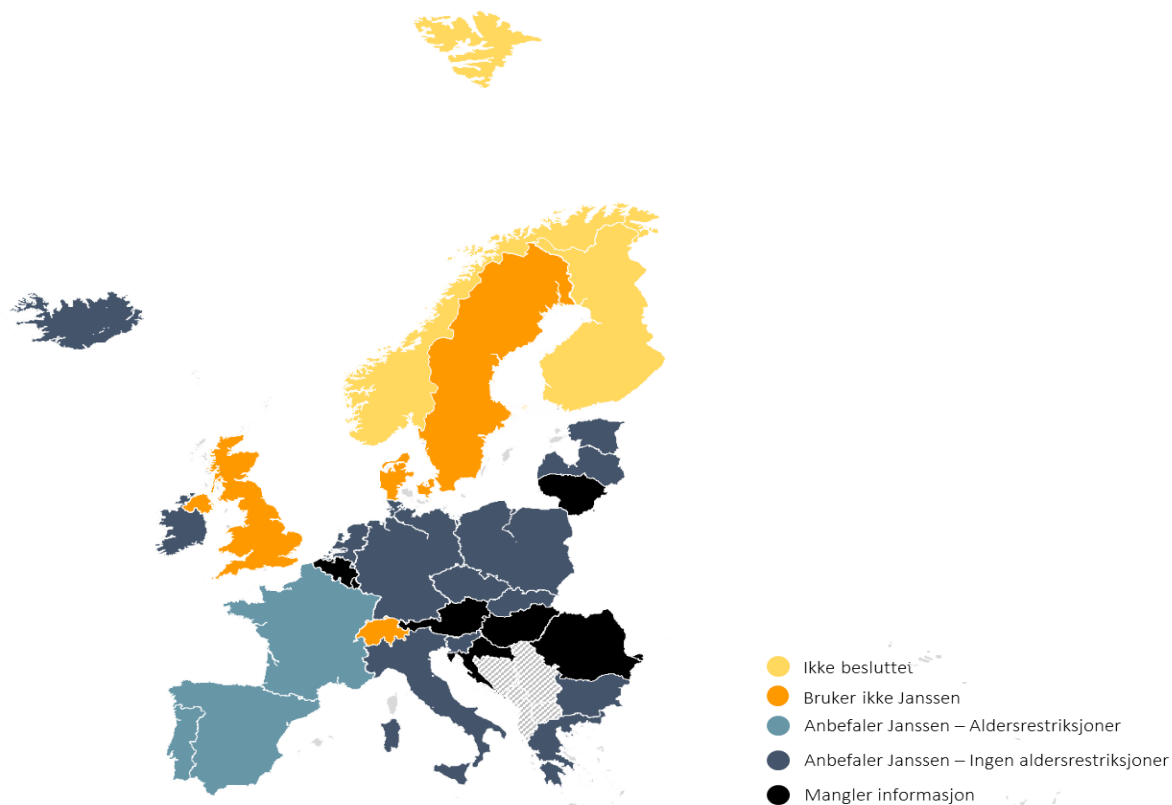
### *EMAs vurderinger*

EMA annonserte 20. april at de hadde vurdert tilgjengelige data, blant annet åtte tilfeller av uvanlig blodpropp med lavt antall blodplater fra USA. EMA mener at tilfellene er svært like de som er oppdaget etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen. Disse tilfellene oppsto innen de første tre ukene etter vaksinerings, og hovedsakelig hos kvinner under 60 år. De konkluderte med at i likhet med AstraZeneca-vaksinen oppdateres nå produktinformasjonen for Janssen-vaksinen med advarsel om alvorlig

blodpropp med lavt antall blodplater og blødninger. Disse sjeldne tilfellene blir ført opp som en svært alvorlig, men sjelden bivirkning i produktomtalen., EMA mente videre at vaksinen fortsatt totalt sett har et positivt nytte-risikoforhold. Nytte og risiko av vaksiner vurderes alltid opp mot faren for alvorlig sykdom og død. Det er opp til de ulike lands myndigheter å avgjøre om eller hvordan de skal bruke vaksinen. På direkte spørsmål på EMAs pressekonferanse påpekte de at det er for tidlig å uttale seg om forekomsten av TTS/VITT er annerledes for vaksinen fra Janssen sammenliknet med AstraZeneca-vaksinen.

### Vurderinger i andre land

Figur 1 viser beslutninger rundt videre bruk av Janssen i EU/EØS land.



Figur 1: Bruk av Janssen-vaksinen i EU/EØS land

Både Sverige<sup>11</sup> og Danmark<sup>12</sup> har besluttet å ikke bruke Janssen-vaksinen videre i vaksinasjonsprogrammet til de som vaksineres per nå som er personer under 65 år. De utelukker ikke at vaksinen evt. vil bli tatt i bruk dersom det kommer ny kunnskap om risiko for bivirkninger, eller hvis den epidemiologiske situasjonen eller tilgangen til andre vaksiner endrer seg. Finland har foreløpig ikke besluttet videre bruk av denne vaksinen. I både Danmark og Finland vurderes muligheten for å tilby frivillig vaksinerings med Janssen, og det vil også kunne være aktuelt å bruke vaksinen i forbindelse med kliniske forsøk. Spania, Frankrike og Portugal har også besluttet å benytte vaksinen kun til eldre. Island og mange andre europeiske land (deriblant Polen, Tyskland, Italia og Nederland) anbefaler bruk av

<sup>11</sup> <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/april/beslut-om-att-avvakta-anvandning-av-janssens-vaccin-i-sverige/>

<sup>12</sup> <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Den-danske-COVID-19-vaccineudrulning-fortsætter-uden-Johnson-Johnsons-COVID-19-vaccine>

Janssen-vaksinen til alle aldersgrupper. Vaksinen er ikke tenkt tatt i bruk i Sveits eller Storbritannia ettersom de benytter seg av andre covid-19-vaksiner.

ECDC sin statistikkrapport over vaksinasjoner i EU per 25 april (uke 16, publisert 29.april) viste at kun 271 071 doser med Janssen-vaksinen var administrert hovedsakelig i Polen, Italia og Luxembourg. Per 2. mai rapporterer flere land at de har mottatt doser og bruker av Janssen-vaksinen (tabell 3).<sup>13</sup>

Land	Antall Administrerte doser per uke 17 (2.mai)
Østerrike	627
Belgia	0
Bulgaria	0
Kroatia	1 958
Kypros	3 403
Tsjekkia	18 918
Estland	105
Frankrike	60 395
Tyskland	6 773
Hellas	0
Ungarn	0
Island	1 406
Irland	0
Italia	261 745
Latvia	0
Litauen	378
Luxembourg	7 212
Nederland	48 422
Polen	372 584
Portugal	3 801
Romania	0
Slovenia	186
Spania	393 563
<b>Totalt</b>	<b>1 181 476</b>

Tabell 3: Antall administrerte doser av Janssen-vaksinen i ulike EU land per uke 17 (2.mai)

## Bruk av Janssen-vaksinen i koronavaksinasjonsprogrammet i Norge

### Alternativer for bruk

Tilsvarende som for bruk av AstraZeneca-vaksinen er det tre mulige alternativer for Janssen-vaksinen i det norske koronavaksinasjonsprogrammet:

1. Avstå fra å ta den i bruk i programmet
2. Bruke den i definerte aldersgrupper
3. Bruke den i alle aldersgrupper

Vurderingen rundt de ulike alternativene hviler på alle forhold som beskrives i dette dokumentet: kunnskap om hyppighet av de alvorlige men sjeldne bivirkningene og om de fortrinnsvis skjer i spesielle aldersgrupper, risikoen ved å ta vaksinen i bruk gitt alvorlige bivirkninger og konsekvensene av å ikke ta vaksinen i bruk. Dette må så vurderes gitt den norske konteksten med lav smitte, allerede høy andel vaksinerte i befolkningsgruppene med høyest risiko og god tilgang på alternative vaksiner. Det er også et poeng at de alternative vaksinerne har bedre effekt og i tillegg ikke innebærer risiko for vektorimmunitet slik at flere doser kan gis i fremtiden dersom det viser seg nødvendig. Tillit og skepsis er også viktig å vurdere. De valg vi tar om bruk av vaksiner nå har implikasjoner også for fremtidig vaksinasjon i andre vaksinasjonsprogram. Koronavaksinasjon må vi med stor sannsynlighet holde på med fremover da det er sannsynlig at koronaviruset vil fortsette å sirkulere, vil kunne endre seg og det

<sup>13</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/vaccine-roll-out-overview>

vil kunne være behov for nye runder med vaksinasjon i befolkningen. Det er også viktig at vi bevarer tilliten til at vi tar alvorlige bivirkninger seriøst, også ved fremtidige vaksineutvikling og ved fremtidige epidemier og pandemier. Det er i tillegg viktig å vurdere befolkningens vilje til å takke ja til en vaksine.

Som beskrevet tidligere i notatet er det i USA så langt kjent 17 tilfeller av den alvorlige bivirkningen TTS/VITT, og hovedsakelig hos kvinner i alderen under 50 år. FDA har selv uttrykt at de forventer at dette antallet vil stige. Det er også vært en overvekt av både kvinner og yngre personer blant tilfeller registrert i Europa etter bruk av AstraZeneca-vaksinen, men ifølge EMA er det ikke tilstrekkelig kunnskap til å si at risikoen for TTS/VITT er tydelig koblet til visse aldersgrupper eller kjønn. Denne kunnskapen er enda mer usikker for tilfellene som er registrert etter Janssen-vaksinen. Når mange land i Norden og vestlige Europa valgte å sette en aldersgrense for AstraZeneca-vaksinen, var det begrunnet i at eldre har større risiko for alvorlig forløp av covid-19, og i mindre grad basert på sikker kunnskap om at hyppigheten av TTS/VITT blant eldre er lavere enn blant yngre. Det samme gjelder i forbindelse med vurderingen av Janssen-vaksinen. I det norske koronavaksinasjonsprogrammet ville et naturlig skille ved en aldersbegrensning være ved 65 år da det der vurdert at personer over 65 år har en betydelig høyere risiko for alvorlig forløp av covid-19 sammenliknet med de under 65 år. Basert på de amerikanske tallene er en aldersgrense ved 50 år også en mulighet. Gitt erfaring vi har fra AstraZeneca-vaksinen med en høy andel med TTS/VITT også blant personer over 65 år, kan en anbefaling om bruk av Janssen-vaksinen blant personer over 50 år eller over 65 år medføre økt risiko for hendelser med TTS/VITT i Norge. Vi vet ikke årsaken til hvorfor vi har sett flere med TTS/VITT i Norge enn i andre land etter AstraZeneca-vaksinen.

Å ha en vaksineportefølje med vaksiner fra flere ulike produsenter er en fordel i et beredskapsperspektiv. Fra et logistikk- og gjennomføringsperspektiv øker mange forskjellige vaksiner kompleksiteten og risikoen for feil. Sverige har brukt bl.a. dette siste som del av sin argumentasjon mot å ta Janssen-vaksinen i bruk i sitt program. Men i en pandemi er beredskap viktig, og både forsyningssituasjonen og smittesituasjonen kan endre seg. I lys av dette bør det vurderes om deler av det vi mottar/skal motta av Janssen-vaksinen skal lagres som et beredskapslager som kan vurderes benyttet dersom epidemien skulle bre seg dramatisk og/eller leveransene fra andre produsenter svikter. Med sin enkle kjølekjede med enkel lagring samt et én-doseregime er Janssen-vaksinen godt egnet for en slik bruk.

På innkjøpssiden ser det ut til at man i EU har bestemt seg for å ikke satse på virusvektorvaksiner i fremtiden. Flere medier har sitert sentrale personer i EU-systemet på at avtalene med AstraZeneca og Johnson & Johnson ikke skal forlenges utover 2021.

FHI har en stående, nasjonal referansegruppe for vaksinasjonsprogrammene, og har i tillegg opprettet en egen klinisk ekspertgruppe i forbindelse med de alvorlige bivirkningene sett etter virusvektorvaksiner. I begge disse gruppene er det fra flere medlemmer gitt uttrykt for at de to aktuelle virusvektorvaksinene bør vurderes likt. Det er et flertall som uttrykker skepsis mot i det hele tatt å bruke disse virusvektorvaksinene, men det er også de som hevder at bruk særlig i eldre aldersgrupper bør vurderes. Medlemmer i gruppene har også påpekt viktigheten av at man ikke avviser all fremtidig bruk av disse vaksinene, at situasjonen kan endre seg, og at ny kunnskap kan komme til.

Virusvektorvaksiner vil kunne gi dårligere effekt av gjentatte doser av samme vaksine pga. immunitet mot selve virusvektoren. Risikoen for vektorimmunitet er høyere for humant adenovirus som i Janssen-vaksinen, sammenliknet med for eksempel sjimpans adenovirus som i AstraZeneca-vaksinen. Ved behov for gjentatte oppfriskingsdoser vil det kunne være nødvendig å revaksinere med en annen variant av virusvektoren, såkalt "heterolog prime-boost". Janssens ebola-vaksine er konstruert slik, ved at adenovirus brukes til dose 1 og et annet virus (MVA-virus) til dose 2.

De ulike godkjente covid-19 vaksiner er testet i ulike studier og under ulike forutsetninger, slik at en direkte sammenlikning kan være vanskelig. Virusvektorvaksinene (inkludert Janssen-vaksinen) har i de kliniske studiene tallmessig vist å gi noe lavere grad av beskyttelse mot symptomatisk sykdom enn mRNA-vaksinene. Dette støttes av immunresponsdata som viser at mRNA-vaksinene inducerer mye høyere nivåer av antistoffer. Virusvektor-vaksinene gir bedre T-celle-responser (forsvarsceller), som kan være fordelaktig for beskyttelse mot alvorlig sykdom og mot nye virusvarianter. Oppfølgingsstudier fra Storbritannia der både BioNTech/Pfizer- og AstraZeneca-vaksinene har vært i utstrakt bruk, tyder på at vaksinene har liknende evne til å beskytte mot mer alvorlig sykdom. Når det gjelder beskyttelse mot infeksjon, viser mRNA-vaksinene seg å beskytte godt, opptil 80 % etter første dose og opptil 90 % etter andre dose. Tilsvarende data fra oppfølgingsstudier foreligger ikke for virusvektorvaksinene, men fra de kliniske studiene er det noe data som kan tyde på en beskyttelse på rundt 70 % etter første dose.

Vi forventer relativt store leveranse av Janssen-vaksinen. I tillegg har Janssen-vaksinen en fordel fordi den er en én-dose-vaksine. På den andre siden kan det tenkes at dette gir et raskere behov for en påfyllsdose enn for de vaksinene som krever to doser. Om det er tilfellet er for tidlig å si, men det kan ha en betydning fordi det kan bli behov for en ny dose med en annen vaksine med en annen type teknologi for å unngå virus vektor-immunitet (se mer over).

At den enkelte selv kan velge vaksine innenfor et vaksinasjonsprogram vil ha flere praktiske, etiske og juridiske sider som vil være problematiske. Det å tilby vaksiner innenfor et vaksinasjonsprogram er en sterk anbefaling om at alle i anbefalte grupper skal ta vaksinene. Forskjeller i egenskaper, og særlig sikkerhetsprofil, for vaksiner mot samme sykdom gitt samtidig ville gi et stort informasjonsbehov for å sikre et informert samtykke. Dette vil kunne hindre en effektiv gjennomføring av programmet, og pålegge den enkelte vaksinatør et betydelig merarbeid. Det er også vanskelig hvordan man rent praktisk skal tilby ulike vaksiner, la innbyggeren selv velge og fortsatt sikre at vi får brukt opp de dosene som er trukket opp og klare til å bli gitt. Faren for et betydelig svinn vil være til stede. Det er også slik at dette ikke har vært praktisert innenfor dette eller noe annet vaksinasjonsprogram. Hvordan dette vil arte seg juridisk er derfor helt uavklart.

### *Risiko ved håndtering av et potensielt stort antall meldinger om bivirkninger*

Bivirkninger meldes på mistanke, og meldingene beskriver reaksjoner som er oppstått etter vaksinasjon. Meldinger om mulige bivirkninger etter koronavaksinasjon overvåkes av Legemiddelverket i samarbeid med Folkehelseinstituttet og de regionale legemiddelinformasjonsentrene (RELIS). Helsepersonell melder bivirkninger etter vaksinasjon via melde.no. Alternativt kan privatpersoner selv melde mistanke om bivirkninger av vaksiner via helsenorge.no. I tillegg rapporteres bivirkninger fra markedsføringsinnehaver i henhold til § 10-6 i Legemiddelforskriften. Alle meldingene, uavhengig av kilde, går til Bivirkningsregisteret i Legemiddelverket, hvor de saksbehandles. Folkehelseinstituttet saksbehandler bivirkninger etter vaksinasjon meldt fra helsepersonell (også utenom pandemi). Folkehelseinstituttet får bistand av RELIS til å behandle meldingene etter koronavaksinasjon.

Etter at AstraZeneca-vaksinen kom i bruk i Norge var det en økt meldefrekvens om mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon. Meldefrekvensen økte ytterligere i forbindelse med at det ble oppdaget flere alvorlige tilfeller av TTS/VITT blant personer vaksinert med AstraZeneca-vaksinen. FHI og Legemiddelverket mottok så mange meldinger at det oppstod forsinkelse i saksbehandlingen slik at vi måtte prioritere saksbehandling av meldinger om alvorlige hendelser og videre håndtering av de svært alvorlige hendelsene som oppstod i etterkant av situasjonen med AstraZeneca-vaksinen. Flere av disse meldingene krevde omfattende innhenting av tilleggsopplysninger fra helsetjenesten. Vi måtte be om forsterket bistand fra RELIS for å saksbehandle alle meldingene og har ytterligere måtte rekruttere

ressurser til bivirkningsarbeidet ved FHI. Flere av hendelsene krevde at vi hadde møter med berørte kommuner, kommuneleger og statsforvaltere for å få en orientering, da hendelsene var så alvorlige at kommunene selv ønsket å orientere media.

AstraZeneca-vaksinen ble tatt i bruk 8. februar. Fra 2. mars og frem til 4. mai økte antall meldinger om hendelser etter AstraZeneca-vaksinen betydelig fra 394 til 5 505, mens det i samme periode var en økning i antall meldinger med Comirnaty fra 1371 til 2 627 meldinger. Andelen meldinger i forhold til registrerte doser i SYSVAK er per 4. mai 4,1 % for AstraZeneca-vaksinen og 0,2 % for Comirnaty (tabell 4).

Totalt antall meldinger om bivirkninger (saksbehandlet)			
Dato	Vaxzevria (AstraZeneca)	Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	COVID-19 Vaccine Moderna
16.feb	0	660	18
23.feb	67	1102	35
02.mar	394	1371	57
09.mar	885	1 524	71
16.mar	2 075	1 755	93
23.mar	2 677	1 878	109
30.mar	3 209	1 973	123
06.apr	3 458	2 045	132
20.apr	4 563	2 331	214
27.apr	5 071	2 452	260
04.mai	5 505	2 627	325
<b>Registrerte doser i SYSVAK</b>	<b>135 257</b>	<b>1 447 746</b>	<b>160 103</b>
<b>Andel per registrerte doser</b>	<b>4,1 %</b>	<b>0,2 %</b>	<b>0,2 %</b>

Tabell 4: Legemiddelverket ukentlige rapporter med oversikt over antall meldinger om mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon per uke i Norge

Tilsvarende fra 2. mars og frem til 4. mai økte antall alvorlige meldinger med AstraZeneca-vaksinen fra 15 til 363, mens det i samme periode var en økning på antall meldinger med Comirnaty fra 234 til 518 meldinger (tabell 5). Andelen alvorlige meldinger i forhold til registrerte doser i SYSVAK per 4. mai er 0,27 % for AstraZeneca-vaksinen og 0,04 % for Comirnaty.

Totalt antall meldinger om alvorlige bivirkninger (saksbehandlet)			
Dato	Vaxzevria (Astra Zeneca)	Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	COVID-19 Vaccine Moderna
16.feb	0	164	2
23.feb	1	204	3
02.mar	15	234	7
09.mar	31	257	8
16.mar	72	280	9
23.mar	143	319	17
30.mar	224	359	20
06.apr	257	370	21
20.apr	323	421	45
27.apr	341	452	57
04.mai	363	518	67
<b>Registrerte doser i SYSVAK</b>	<b>135 257</b>	<b>1 447 746</b>	<b>160 103</b>
<b>Andel per registrerte doser</b>	<b>0,27 %</b>	<b>0,04 %</b>	<b>0,04 %</b>

Tabell 5: Legemiddelverkets ukentlige rapporter oversikt over meldinger om mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon i Norge

En lignende situasjon etter en eventuell oppstart med Janssen-vaksinen vil medføre en svært høy risiko for utilstrekkelig bivirkningsovervåking i vaksinasjonsprogrammet, gitt det økte antall vaksinasjoner som er planlagt i løpet av sommeren. Dette vil kreve betydelig oppskalering av kapasiteten, og det er usikkert om FHI har kapasitet til å håndtere en lignende situasjon med ferieavvikling. Oppskalering av kapasitet krever ytterligere spesialiserte ressurser med kompetanse innenfor bivirkningsovervåking, leger, farmasøyter og helseregisterkompetanse. De negative effektene på koronavaksinasjonsprogrammet av en slik situasjon vil kunne være betydelig.

### *Status for antall vaksinerte i Norge*

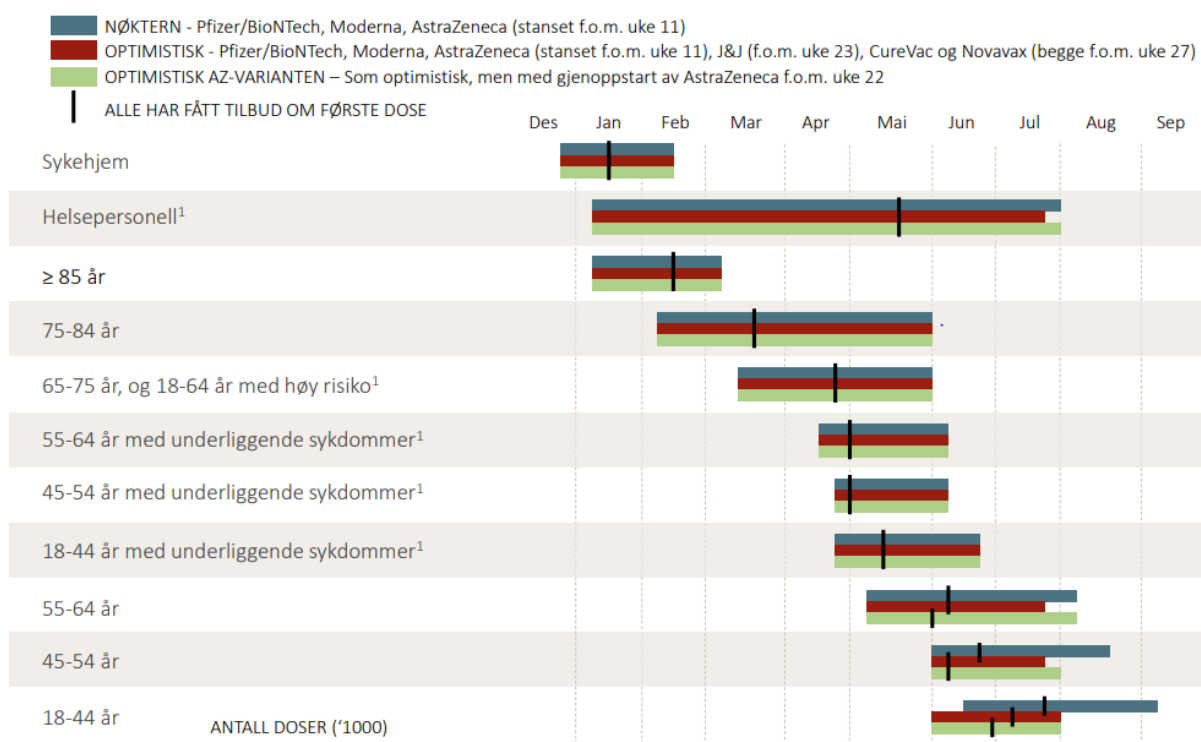
De fleste kommuner holder nå på med å vaksinere personer i prioriteringsgruppe 5 (55-64 år med underliggende sykdommer) eller lavere. De fleste kommuner har allerede tilbudt første dose til alle i prioriteringsgruppe 4 (personer 65-74 år og de i alderen 18-64 år med svært høy risiko). I aldersgruppen 65-74 år har 82 % fått første dose, noe som betyr at det gjenstår cirka 128 500 personer som ennå ikke har fått 1. dose. Det kan være ulike årsaker til at man ikke oppnår 100 % dekning i aldersgruppene, så trolig er dekningen på 92-95 % over 75 år høyt. I tabell 6 fremkommer det antall og andel i ulike aldersgrupper som har mottatt vaksine, og antall som ennå ikke har fått første dose.

Kjønn	Alder (År)	Antall innbyggere	Antall personer vaksinert med 1. dose	Andel personer vaksinert med 1. dose	Antall personer som ennå ikke har fått 1. dose
Kvinner	18-44	930 858	130 951	14 %	799 907
	45-49	177 686	37 514	21%	140 172
	50-54	184 666	45 267	25 %	139 399
	55-59	169 573	52 271	31 %	117 302
	60-64	154 209	57 472	37 %	96 737
	65-74	275 019	228 363	83 %	46 656
	75-84	180 504	167 276	93 %	13 228
	>=85	83 412	77 968	93 %	5 444
Menn	18-44	982 164	51 033	5 %	931 131
	45-49	186 701	18 489	10 %	168 212
	50-54	192 893	26 544	14 %	166 349
	55-59	178 153	37 244	21 %	140 909
	60-64	158 179	46 654	29 %	111 525
	65-74	270 498	219 884	81 %	50 614
	75-84	157 893	147 501	93 %	10 392
	>=85	47 245	45 071	95 %	2 174

Tabell 6: Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis, og gjenstående personer som ennå ikke har mottatt 1. dose (Dekningstall er fra SYSVAK per 5. mai 2021, og kan derfor avvike noe fra Beredskapsregisteret)

### *Konsekvenser for vaksinasjonskalenderen*

En beslutning om å videreføre pausen eller om å bruke Janssen i det norske koronavaksinasjonsprogrammet vil påvirke hvor raskt man kan tilby personer i flere aldersgrupper dose 1 og 2 av vaksinen. I figur 2 vises Folkehelseinstituttets oppdaterte vaksinescenario fra 30.04, med programmets utvikling basert på tre ulike scenarier.



Figur 2: Vaksinescenario

Figur 2 viser henholdsvis et scenario hvor man bare bruker mRNA-vaksiner som er godkjent per i dag (nøkternt), og et scenario hvor man i tillegg antar at vaksinen fra Johnson & Johnson kan inngå i vaksinasjonsprogrammet f.o.m. uke 23 og at CureVac og Novavax godkjennes raskt nok for å kunne inngå i programmet (optimistisk). I tillegg viser figuren et tredje scenario som Helse- og omsorgsdepartementet har bedt om å inkludere og som viser effekten av å inkludere AstraZeneca i tillegg til det optimistiske scenarioet med antakelse om 50 % opptak i aldersgruppen 55 år og eldre. I alle tre scenarioene økes doseintervallet for mRNA-vaksiner fra 6 til 12 uker fra og med uke 20.

Som det fremkommer i figur 1 er forskjellen mellom scenarioene begrenset. Dette skyldes at Pfizer/BioNTech-vaksinen, som inngår i alle tre scenarioer utgjør den største delen av leveransene frem til august.

Dersom det skulle besluttes å bruke Janssen fremover, anslår Folkehelseinstituttet at det tidligst vil være mulig 2 uker etter at beslutningen er truffet, for å gi kommunene tid til å innkalle prioriterte grupper, og for å fordele vaksinedosene. I et mer optimistisk scenario, hvor Janssen inngår i vaksinasjonsprogrammet, og vaksinene fra CureVac og Novavax godkjennes i juli, vil det være mulig å fremskynde vaksinasjon av de yngste aldersgruppene med flere uker. Effekten vil imidlertid først slå ut på et tidspunkt da risikogrupperne allerede har fått tilbud om vaksiner, og vil dermed særlig påvirke sluttdatoen for når de yngste aldersgruppene vil ha fått tilbud om vaksiner. Dette vil også være i en periode hvor landet med stor sannsynlighet vil ha en lavere tiltaksbyrde gitt at de med høyest risiko er vaksinert og at man på grunn av naturlig sesongvariasjon kan forvente en mer begrenset epidemi.

En inklusjon av AstraZeneca kunne under noen forutsetninger medføre at gruppen 18-44 år kan bli ferdig med dose 1 en uke raskere. Dette er imidlertid svært avhengig av opptak for vaksinen.



## Beregninger av kostnad og nytte

Det er i denne vurderingen ikke gjort bredere beregninger for samfunnsøkonomiske konsekvenser av ulike vaksineanbefalinger. For mer utfyllende informasjon om dette henvises det til FHIs svar på oppdrag 21 (levert 12. april 2021).

Personer som har behov for intensivinnleggelse eller de som dør av covid-19 vil i stor grad være personer med underliggende sykdommer i aldersgrupper under 65 år. Dette er ikke tilfellet for tilfellene med TTS/VITT, der majoriteten har vært friske personer uten underliggende sykdommer. Dette må tas i betraktning ved tolkning av resultatene nedenfor.

Tabell 7 viser forekomsten av covid-19-relaterte intensivinnleggelser for menn og kvinner basert på norske tall.

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	0,56 (0,43-0,7)	1,2 (0,92-1,5)
50-54	0,73 (0,59-0,88)	1,5 (1,2-1,8)
55-59	0,96 (0,77-1,2)	2 (1,6-2,4)
60-64	1,2 (0,94-1,4)	2,5 (2-3)
65-69	1,2 (1-1,5)	2,6 (2,1-3,1)
70-74	1,2 (0,9-1,4)	2,4 (1,9-3)

Tabell 7: Estimerte Covid-19-relaterte intensivinnleggesrater med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100 000 uvaksinerte personer pr. uke

Det er stor usikkerhet knyttet til forekomsten av TTS/VITT etter Janssen-vaksinen, og alle antagelser nå vil med stor sannsynlighet være en underestimering av den reelle frekvensen gitt at det forventes at flere tilfeller vil bli rapportert, særlig i USA.

Hvis vi legger til grunn en risiko for TTS/VITT på 7 pr 1 million vaksinerte<sup>14</sup> eller 0,7 per 100 000 vaksinerte som et gjennomsnitt for alle relevante aldersgrupper, ser vi at for kvinner under 60 år vil 1 ukes utsettelse av vaksinerings svare til risiko for svært alvorlig sykdom med dagens smittepress. Her er innleggelse ved intensivavdeling brukt som proxy for svært alvorlig sykdom. For kvinner under 65 år er risiko for å bli lagt inn på intensivavdeling som følge av naturlig infeksjon med covid-19 svært lav. Man må derfor opp i en ukes forskyving av vaksinasjon for å få samme risiko for alvorlig sykdom som følge av å bli vaksinert og flere uker for å få samme risiko for død som å bli vaksinert. Siden man i USA ikke har rapportert denne tilstanden hos menn (unntatt ett tilfelle i fase 3-studien), har vi ikke gjort risikoestimerer for menn. Tallene fra hver alderskategori er inkludert i tabell 8 og 9.

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	1 uke	-
50-54	1 uke	-
55-59	1 uke	-
60-64	<1 uke	-
65-69	-	-
70-74	-	-

Tabell 8: 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 Janssen-vaksinen. Estimaten bygger på estimatene for innleggelse i intensivavdelinger og frekvensen av vaksineindusert alvorlig sykdom på 0,7 pr 100 000. Det legges også til grunn at frekvensen av vaksinerelaterte alvorlig sykdom er lik i alle aldersgrupper.

<sup>14</sup> Basert på antall tilfeller av TTS/VITT blant kvinner under 65 år i USA som var vaksinert med Janssen-vaksinen per 21.april 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-04-23.html>

Vi har ikke gode data for risiko for død. Hvis vi legger til grunn at observert forekomst av TTS/VITT etter vaksinasjon er 0,7 pr 100.000 og at observert dødelighet er 3 av 15 med TTS/VITT, får vi en observert dødelighetsfrekvens på 0,14 pr 100.000 vaksinerte. Av de 15 som er diagnostisert med TTS/VITT er foreløpig 3 døde. Som sagt innledningsvis kan dette tallet endre seg. Covid-19-relaterte dødsrater er vist i tabell 9.

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 9: Estimerte Covid-19-relaterte dødsrater med tilhørende 95% konfidensintervaller. Rater er pr. 100,000 uvaksinerte personer pr. uke.

Hvis vi bruker 0,14 pr 100.000 vaksinerte som en risiko for dødelighet med Janssen-vaksinen ser vi fra at for kvinner i alderen 45-65 år må man utsette vaksinasjon med fra 1 til 5 uker for at de skal få samme risiko for å dø av naturlig covid-19-sykdom som risiko for å dø av vaksinen (tabell 10). For kvinner under 45 år blir dette tallet mye høyere. Vi har ikke gjort estimater for menn, fordi vi så langt ikke har slike data.

Aldersgruppe	Kvinner	Menn
45-49	5 uker	-
50-54	4 uker	-
55-59	2 uker	-
60-64	1 uker	-
65-69	-	-
70-74	-	-

Tabell 10: Antall uker man kan forsinke vaksinasjon med for at man får samme risiko for død ved covid-19-sykdom, som observert dødelighetsfrekvens etter vaksinasjon med Janssen-vaksinen.

### Resultater fra matematiske modelleringer

I forbindelse med FHIs arbeid med oppdrag 16 om justeringer av flere aspekter ved koronavirusvaksinasjonsprogrammet, er det foretatt matematiske modelleringer. Inkludert i dette har man også sett på bruk av de forskjellige tilgjengelige vaksinene. Det er i denne modelleringen lagt inn estimater for vaksineeffekt og andre egenskaper ved vaksinene. Det er usikkerhet ved disse estimatene, og kanskje i noe mer grad for vektorvaksinene enn mRNA-vaksinene. Generelt har vi brukt konservative estimater i disse beregningene. Modelleringsrapporten er vedlagt FHIs svar på oppdrag 16, og det vises til denne for mer utfyllende informasjon.

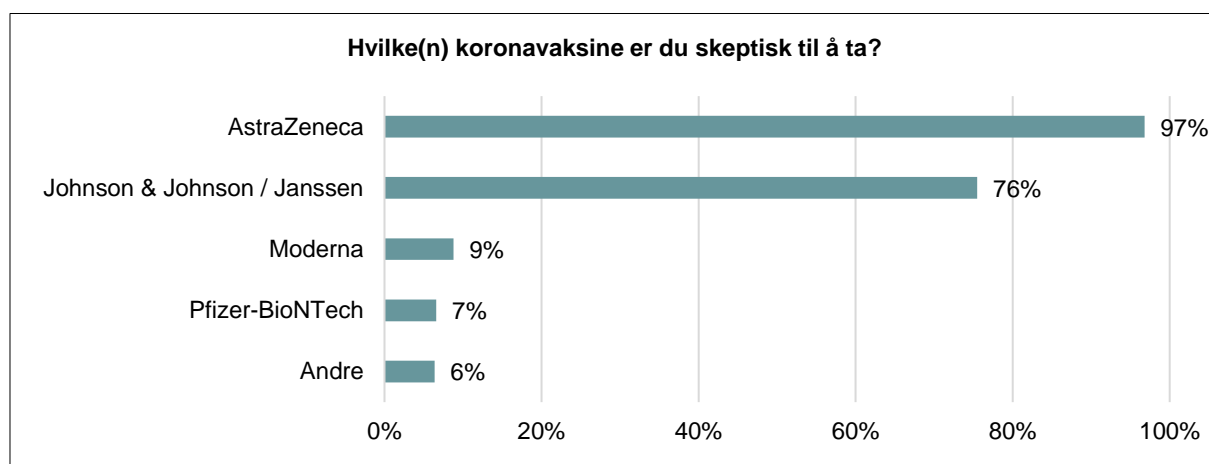
De matematiske modelleringene viser at bruk av mRNA-vaksiner vil gi en bedre beskyttelse av befolkningen enn kombinert bruk av virus-vektor-vaksiner og mRNA-vaksiner. Blant annet blir dette viktig i forbindelse med de epidemiske økningene i smitte, som man vil forvente etter at alle over 18 år er vaksinert. Dette skyldes at i de tallene vi så langt har tilgjengelig gir virusvektor-vaksiner en lavere beskyttelse og hemmer i mindre grad smittespredning. Dette vil kunne oppveie tidsfordelen som kan oppnås ved å reintrodusere virusvektor-vaksiner i det norske vaksinasjonsprogrammet. Dette gjelder særlig i dagens smittesituasjon med lav insidens og vil trolig forsterkes ytterligere av den forventede sesongavhengige smittereduksjonen frem mot sommeren 2021.

## Vurderinger rundt holdninger og tillit til koronavaksinasjon

Oppslutningen om koronavaksinasjon i Norge er høy, det samme gjelder tilliten til helsemyndigheter og helsetjenesten. Behovet for og forventinger til at koronavaksinasjon kan bidra til å bringe hverdagen tilbake og gjenåpne samfunnet, er stor. Det har også vært knyttet store forventinger til Janssen-vaksinen, fordi den kan oppbevares og distribueres på en enkel måte, og fordi det er en vaksine med gode effektresultater. I forbindelse med de alvorlige bivirkningsmeldingene og den sannsynlige likheten med AstraZeneca-vaksinasjon, har Janssen-vaksine ikke blitt tatt i bruk i Norge. Bakgrunnen for dette er en sidestilling av vaksinene, til tross for at de har sine ulikheter. Produsenten selv og sentrale legemiddelmyndigheter som EMA og FDA har i en forbigående periode satt vaksinen på pause for videre utredning, og en del land har valgt å begrense hvem som tilbys vaksinen.

For uke 16 viser FHIs regelmessig gjentatte meningsmåling ("koronavaksinasjons-trackeren") at andelen som ønsker å vaksinere seg er høy (84 %), det er den høyeste oppslutningen siden målingen startet høsten 2020. Samtidig viser undersøkelsen at 74 % svarer bekreftende på spørsmålet «Er det noen av koronavaksinene du er skeptisk til å ta?» (n=996). Skepsisen er høyest blant kvinner (84 %), og de som er 60 år eller mer (82 %).

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. Figur 3 viser at 97 % av de respondentene som var skeptiske til minst én av vaksinene (n=739), svarte at det de var skeptiske til å ta AstraZeneca-vaksinen, mens 76 % er skeptisk til Janssen-vaksinen. Utviklingen i skepsis tilknyttet til Janssen-vaksinen har hatt en markant økning siden forrige måling for 14 dager siden på 60 %.



Figur 3: Hvilke(n) koronavaksine er du skeptisk til? Kvantitativ undersøkelse som gjennomføres hver 14. dag i samarbeid med Mindshare og Norstat. Undersøkelsen gjøres i et representativt utvalg, bestående av 1000 respondenter (4000 spurt, svarprosent på 22 %), gjennomført i uke 15-16.

Med forbehold om undersøkelsens representativitet gis det et tydelig inntrykk av stor grad av skepsis knyttet til en fremtidig bruk av Janssen-vaksinen. Det er grunn til å anta at informasjon om sannsynlige alvorlige bivirkninger i forbindelse med AstraZeneca-vaksinen kan ha bidratt til bekymring og skepsis mot å la seg vaksinere med Janssen-vaksinen, siden det er vaksiner laget med samme teknologi. Beslutning om å ikke starte bruk av vaksinen på grunn av videre utredninger og endret bruk i en del land kan legges på samme vektskål, og antas å ha innvirkning på holdninger til vaksinens sikkerhet. En eventuell fremtidig friskmelding av Janssen-vaksinen vil etter dette kreve kommunikasjon basert på fakta fra sikre studier som feier all tvil av banen. Utfordringen er at det tar tid å nå ut, bygge tillit og endre holdninger. Det vil med stor sannsynlighet altså være slik at det for virus-vektorvaksinene ikke

er antall vaksiner som er tilgjengelig som styrer opptaket i befolkningen, men antall tilgjengelige innbyggere som vil la seg vaksinere.

Tillit er helt sentralt i et hvert vaksinasjonsprogram. Uten en villighet til å ta vaksinen vil oppslutningen bli dårligere. De valgene vi tar nå har også konsekvenser utover vaksineringen som skal skje nå og frem til sommeren. Vi skal med stor sannsynlighet ha et koronavaksinasjonsprogram utover denne første pandemiske fasen, vi kan komme i nye situasjoner med forverring eller endog nye virus med pandemisk potensiale. Folk må også da ha tillit til at vi tar gode beslutninger rundt sikkerhet for de vaksinene som skal utvikles i fremtiden. I verste fall kan en opplevelse av at vi ikke tar bivirkningene på alvor skade tilliten til vaksiner generelt.

Tid er en utfordring - det kan ta tid å få tilgang til studier eller data om sikkerhet som kan gi nødvendig grunnlag for kommunikasjonsarbeidet, slik at vi kan skape trygghet hos befolkningen og helsepersonell.

### *Frivillig bruk av vaksiner*

Frivillig bruk av vaksiner med sjeldne alvorlige bivirkninger er løftet inn i som en mulighet av enkelte. En slik bruk har etiske, juridiske og praktiske utfordringer. Det vil kreve omfattende informasjonsarbeid å sikre at valget tas under et informert samtykke. Det er etisk problematisk å flytte ansvaret fra helsemyndighetene til den enkelte når det er snakk om å vurdere risiko for det ene mot det andre, en risiko som i stor grad vil være ukjent på individnivå. Det problematiske ligger i at befolkningen nå har vent seg til at myndighetene tar ansvar for at vaksinasjon er forsvarlig. Det vil også fortsatt kunne oppstå tilfeller av alvorlige bivirkninger som vil ha konsekvenser utover den enkelte, både for dens nærmeste, men også i samfunnet. Slike tilfeller vil kunne skape utrygghet og uro rundt hele vaksinasjonsprogrammet, selv om dette skulle være organisert som et frivillig tilbud utenfor koronavaksinasjonsprogrammet.

### *Internasjonale aspekter*

Janssen-vaksinen er en effektiv og viktig vaksine for store deler av verden som har høyere smittepress enn Norge og mindre tilgang på alternative vaksiner. Det at den gis med bare én dose og distribueres ved en vanlig kjølekjede, er en stor fordel i alle vaksinasjonsprogram, men særlig viktig i land med dårligere utbygd infrastruktur og ved vaksinasjon av personer som er vanskelige å nå.

Som nevnt innledningsvis, er FHIs vurderinger basert på den norske situasjonen. Andre land vil kunne ha et annet utgangspunkt for sine risiko-nyttevurderinger. En annen epidemiologisk situasjon, manglende tilgang på alternative vaksiner og manglende kapasitet i helsetjenesten vil kunne gi en annen konklusjon. Som det også fremkommer i EMAs vurderinger, er det et positivt nytte/risiko-forhold knyttet til Janssen-vaksinen mange steder i verden.

Selv om situasjonen i Norge kan endre seg, fremstår det usannsynlig at situasjonen vil endre seg så betydelig innenfor tidsrommet for holdbarheten av de vaksinene som produseres nå. Det er derfor viktig å raskt vurdere alternativ bruk. Det er langt enklere å avgi vaksine-doser til andre land eller til Covax-samarbeidet før de er mottatt i Norge. Slik omfordeling av doser vil være en politisk beslutning.

Det er en kommunikasjonsutfordring at FHI vurderer at Janssen-vaksinen ikke er egnet til det norske koronavaksinasjonsprogrammet, men kan støtte avgivelse til andre land. Det viktigste i denne kommunikasjonen blir å gjenta at FHI ikke vurderer Janssen-vaksinen i seg selv når vi kommer med våre anbefalinger. Vi vurderer hvilken plass denne vaksinen har i det norske koronavaksinasjonsprogrammet, gitt smittesituasjon, vaksinasjonsprogrammets progresjon, hvordan den vil kunne bli mottatt og tilgangen på alternative vaksiner. Denne vurderingen er ikke gyldig for andre situasjoner/land, hvor Janssen-vaksinen kan være det beste og eneste alternativet.