

2021-05-27:

Vaksiner – godkjenning og bivirkninger

Steinar Madsen

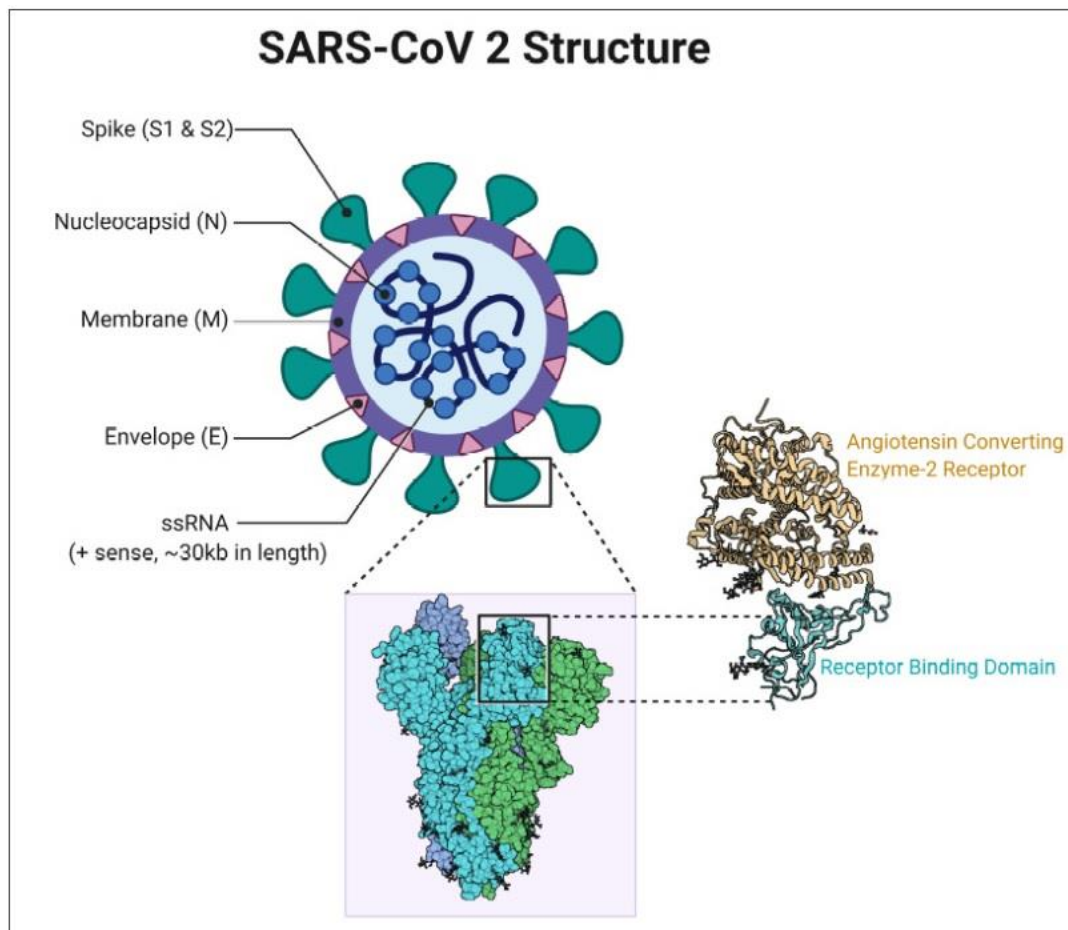
Medisinsk fagdirektør



Statens
legemiddelverk

SARS-CoV-2

- Tilhører virusfamilien Coronaviridae
- ssRNA genom
- Flere vaksinekandidater fokuserer på S-proteinet
 - Binder seg til angiotensin converting enzyme (ACE2) reseptorer på celler



Legemidler må ha et positivt nytte-risikoforhold

$$\text{Nytte-risikoforhold} = \frac{\text{Positive effekter}}{\text{Bivirkninger}}$$

Nyttig for mange – skadelig for noen

- **Nytte-risikoforholdet avgjøres på gruppenivå**
 - Positivt for gruppen
- **Bivirkninger rammer enkeltpersoner**
 - Negativt nytte-risikoforhold for pasienten
- **Det er ofte vanskelig å forutse hvem som får bivirkninger**



**Kvinne døde etter
vaksinering - gransker
sammenheng**

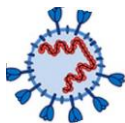
Hvorfor vaksinere?

- **Skape immunitet uten å ha vært syk**
- **Aktivere spesifikt immunforsvar**
 - **T-celle immunitet og/eller antistoff produksjon**
- **Aktivere immunhukommelse**

Covid-19 vaksine – ulike prinsipper

Levende svekket

Replikasjonsdyktig



Inaktiverte

Ikke replikasjonsdyktig



(Vero Cell)



Subenhet

Tilførsel av antigen



(Novavax)



Rekombinant virusvektorer

Infiserer celler men kan ikke replikere



AstraZeneca
Janssen
(Sputnik V)

Nukleinsyre (RNA eller DNA)

RNA som omsettes til S-protein



DNA som koder for S-proteinet



Pfizer
Moderna
(Curevac)



Virus liknende partikler (VLP)

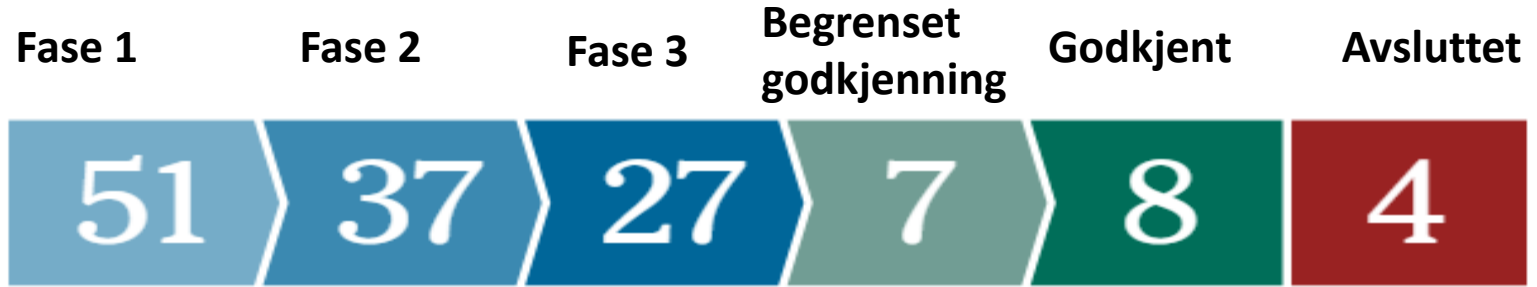
Ikke replikasjonsdyktig



Faser i vaksineutvikling

Fase	Hensikt	Mål	Antall forsøkspersoner
1	Første gang i mennesker Dose-toleranse	Sikkerhet Immunogenisitet	Voksne friske frivillige Titalls deltagere
2	Immuniseringsregime Analyse av immunrespons	Immunogenisitet Sikkerhet	Voksne friske frivillige N= 50 – 500 Kan utvides til andre aldersgrupper (eldre, yngre) og/eller risikogrupper
3	Store randomiserte placebo-kontrollerte dobbel-blindet	Effekt og sikkerhet	Flere tusen deltagere Foregår i områder med smittespredning
(4)	Store studier etter markedsføring	Effekt og sikkerhet	Mange tusen deltagere, rapportering av virkinger og bivirkninger, endret bruk

Vaksiner - utprøving og godkjenning



Krav til markedsføringstillatelse (MT)

- **Kvalitet**
 - En stabil produksjonsprosess, stabilt produkt
- **Sikkerhet**
 - Lav risiko for alvorlige bivirkninger
- **Effektivitet**
 - Virkning mot sykdommen

'Rolling review' – løpende vurdering

- **Benyttes for viktige legemidler**
- **Rapportører og fagfellevurderere arbeider løpende med ny informasjon fra legemiddelfirmaet**
- **Løpende vurdering kan medføre flere omganger med vurderinger**
- **Når dokumentasjonen er tilstrekkelig sender legemiddelfirmaet en formell søknad om MT**

Betinget MT

- **Vilkår for betinget MT**
 - Alvorlig sykdom der det ikke finnes annen behandlig
 - Sykdommen utgjør en alvorlig trussel mot folkehelsen
 - Baseres på begrensede data
- **Nytten av medisinen/vaksinen må være større enn risikoen**
 - Vurderingen baseres på begrensede data
 - Krav om å skaffe supplerende data
 - Gyldig for ett år – fornyelse avhengig av supplerende data

Hvor står vi nå?

- **Betinget godkjenning:**
 - Pfizer-BioNtech (mRNA)
 - Moderna (mRNA)
 - AstraZeneca-Oxford (virusvektor)
 - Janssen (virusvektor)
- **Søkt betinget godkjenning**
 - Ingen
- **Rolling review**
 - Novavax (subenhet)
 - CureVac (mRNA)
 - Sputnik V (virusvektor)
 - Vero Cell (inaktivert virus)



Oversikt over de godkjente vaksinene

Vaksine	Doser (intervall)	Beskyttelses-effekt (hovedstudie)	Mulige ulemper
Pfizer-BioNTec (Comirnaty)	2 (21 dager)	95%	Superfryser, nå lengre holdbarhet i kjøleskap Ikke utprøvet over 85 år Høyere frekvens av allergi enn vanlig
Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna)	2 (28 dager)	94,1%	Fryser Lite data over 75 år Høyere frekvens av allergi enn vanlig
AstraZeneca (Vaxzevria)	2 (4-12 uker)	60%	Lavere beskyttelsesgrad Usikkerhet om effekt over 65 år Alvorlige hendelser Høyere frekvens av allergi enn vanlig
Janssen	1	67%	Lavere beskyttelsesgrad Alvorlige hendelser

Ønsker og oppnåelse

Parameter	Ønske	Dagens situasjon
Bivirkninger	Ingen alvorlige bivirkninger	Få alvorlige bivirkninger (2) Sjeldne, svært alvorlige bivirkninger (2)
Beskyttende effekt	Høy beskyttelse	Høy beskyttelse (2) Noe lavere beskyttelse (2)
Virusspredning	Hindre spredning	Gode holdepunkter for mindre spredning (4)
Varighet av effekt	Lang varighet	Usikkert, sannsynligvis mer enn et år (2)
Effekt i pasientgrupper	Lik effekt hos unge og eldre	Sannsynligvis ganske lik (ekstrapolering) (4)
Enkel bruk	Ingen særlige behov for oppbevaring eller transport En dose	Noe vanskelig for noen vaksiner (2) Enklere bruk (2)

Legemiddelovervåking

- **Virkning**
 - Manglende virkning
- **Bivirkninger**
 - Bivirkninger ved riktig bruk
 - Feilbruk
- **Veiledning**
 - Pakningsvedlegg
 - Preparatomtale
 - Risikominimeringstiltak

Kunnskap om bivirkninger

- **Kliniske studier**
 - Grunnlaget for påvisning av de fleste bivirkninger
- **Bivirkningsmeldinger**
 - Fra helsepersonell og pasienter
 - Sjeldne bivirkninger
 - Langtidsbivirkninger

Bivirkninger av Comirnaty (Pfizer)

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaksi, over- følsomhet
Psykiatriske lidelser			Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			Akutt perifer ansikts- lammelse [†]	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi; myalgi		Smerte i ekstremitet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi*, hevelse på injeksjonsstedet	Rødhet på injeksjonsstedet	Ubehag, kløe på injeksjons- stedet		

Basert på
bivirknings-
meldinger

Bivirkninger (1)

- For å oppdage sjeldne bivirkninger må vaksinen prøves ut på et stort antall pasienter
- Forenklet gjelder følgende*:
 - Bivirkningsforekomst 1:100 300 forsøkspersoner
 - Bivirkningsforekomst 1:1 000 3 000 forsøkspersoner
 - Bivirkningsforekomst 1:10 000 30 000 forsøkspersoner

***Minst 99% sjanse for å påvise minst en bivirkning**

Bivirkninger (2)

- **Problematiske bivirkninger**
 - Sjeldne bivirkninger
 - Bivirkninger som også er en (vanlig) sykdom
 - Bivirkninger som kommer etter en (lang) tid
- **Det er ingen bivirkningsfrie legemidler**
- **Ingen legemidler er i utgangspunktet trygge – men de kan ha liten risiko**

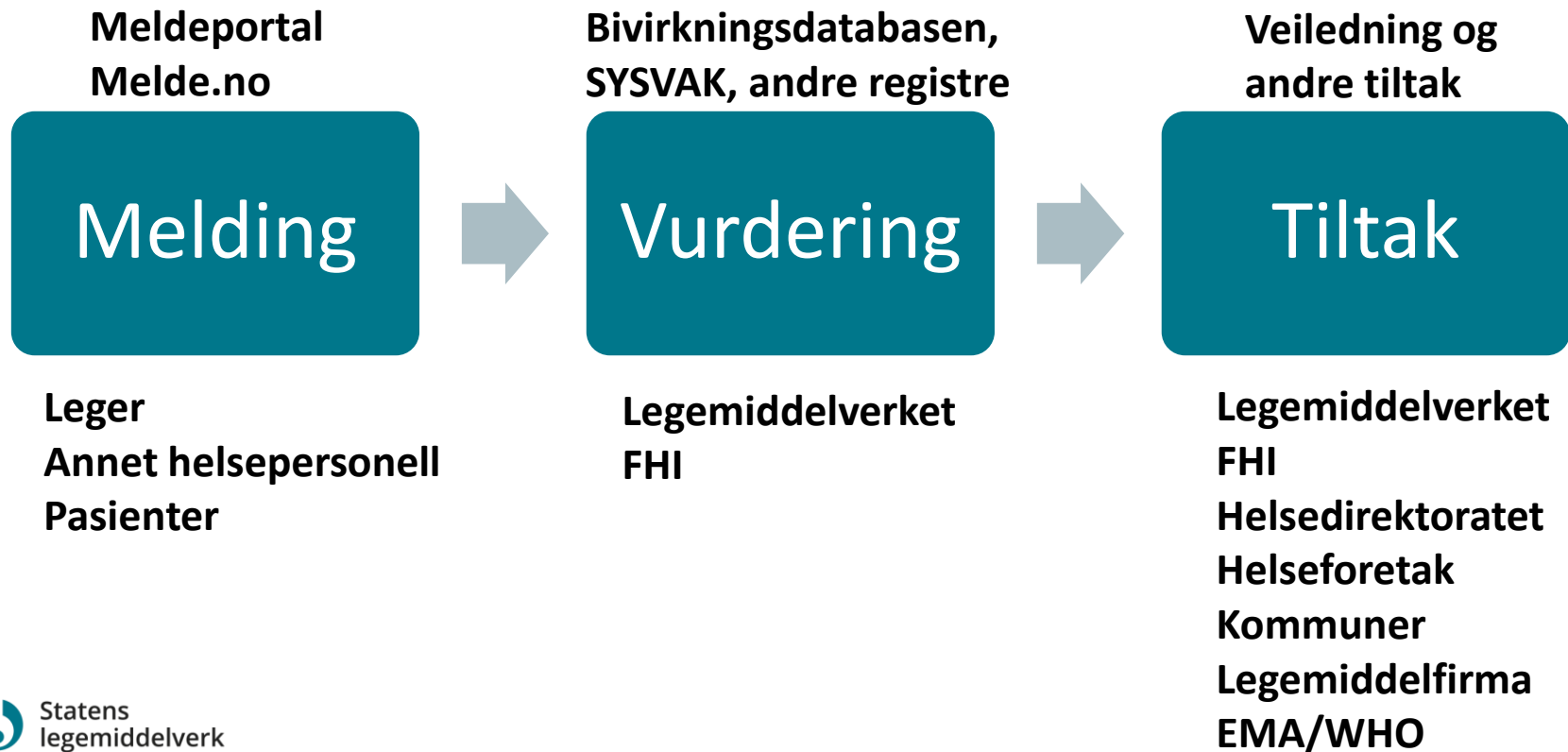
Hva skal til for å trekke et legemiddel eller vaksine?

- **Noen mulige årsaker:**
 - Alvorlige bivirkninger
 - Liten eller manglende virkning
 - Bedre alternativer
 - Uriktig bruk, avhengighet
- **Over tid trekkes ca. 5% av legemidler**
 - Bivirkningsmeldinger fra helsepersonell har betydning i flertallet av de tilfeller der legemidler trekkes

Overvåking i Norge

- **Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet samarbeider**
- **Målet på sikt er legemiddelovervåking i «sanntid»**
 - **Oppnås ved å koble bivirkningsmeldinger med andre helseregistere**
 - **Epidemiologiske undersøkelser**
 - **Større muligheter enn under pandemien i 2009/2010**
 - **Tilpasning av lover og forskrifter**

Bivirkningsmeldinger

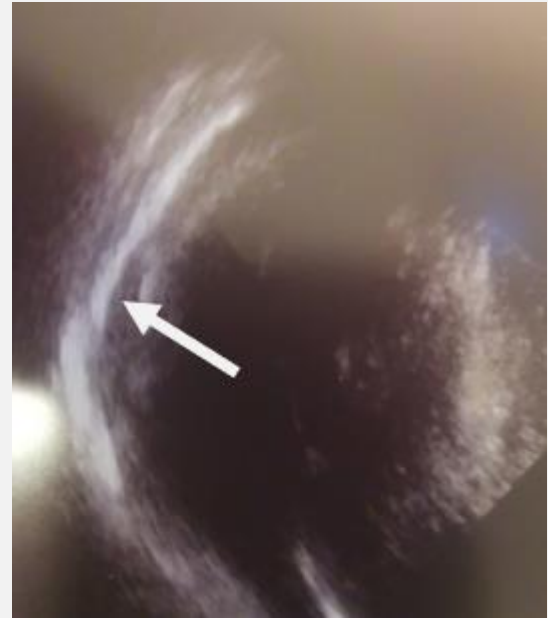


Bivirkningsrapport per 18.5.2021

Vaksine	Antall vaksinert med 1. dose	Antall vaksinert med 2. dose	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Antall meldinger om dødsfall	Antall alvorlige meldinger unntatt dødsfall	Antall lite alvorlige meldinger
Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	1 290 246	507 757	2890	155	482	2253
COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna)	149 047	57 436	405	5	82	318
Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	136 181**	16	5880	5	386	5489
Totalt	1 575 474	565 209	9175	165*	950	8060

Meldte alvorlige hendelser

- **Blodpropp i lungene**
- **Dyp venetrombose**
- **Blodpropp eller blødning i hjernen**
- **Anafylaktisk reaksjon**
- **Lavt antall blodplater (trombocytopeni)**
- **Ansiktslammelse**
- **Perikarditt og myokarditt**



Perikardvæske etter vaksinasjon

Eksempel: Allergi

- I studiene var det kun sett lette tilfeller av allergi
- En rekke tilfeller med allergisjokk oppdaget i praksis
 - Anslagsvis 1: 50 000 - 1: 100 000 av vaksinerte
- Utstyr for behandling av allergisjokk er rutinemessig på plass i Norge

- **Kasuistikk:**
Sykehjemsbeboer i 90-årene ble akutt syk 5 minutter etter vaksinasjon med blodtrykksfall og pustevansker. Behandlet for anafylaktisk sjokk. Fire injeksjoner med adrenalin samt andre legemidler.
- **Læringspunkt:**
Eldre pasienter kan få alvorlige allergiske reaksjoner. Flere injeksjoner med adrenalin kan være nødvendig.



Eksempel: Dødsfall, eldre og skrøpelige pasienter

- Vi har fått 165 meldinger om dødsfall særlig hos eldre og skrøpelige pasienter
 - Kan feber, uvelfølelse, oppkast, nedsatt matlyst, m.m. i enkelte tilfeller vippe skrøpelige personer over i et fatalt forløp av deres underliggende sykdom?
- En ekstern ekspertgruppe mente at hos 11 av 100 pasienter som døde kunne vaksinen ha forverret forløpet



DEBATT

Bør alle sykehjemsbeboere vaksineres?

Vaksinering er et viktig tiltak for å hindre smitteutbrudd og dødsfall i sykehjem, men hos de aller sykeste og skrøpeligste bør man noen ganger avstå.

Tdnlf

Eksempel: AstraZeneca-vaksinen

- **Sju bekreftede tilfeller i Norge med varianter av TTS/VITT som består av:**
 - Lavt antall blodplater
 - Blodpropper – ofte med uvant lokalisering
 - Blødninger
- **Alle pasienter var under 54 år og var friske**
 - Fire pasienter er døde
- **Sammenheng med vaksinen er sannsynlig**
 - Rapportert over 300 tilfeller globalt
 - Restriksjoner på bruken i mange land
- **Rapportert med Janssen-vaksinen**
 - Dødsfall i Belgia – stanser bruk på pasienter under 41 år



Første bivirkningsrapport ble en internasjonal slager

- Meldte om 13 dødsfall etter vaksinerings
- Til dels feilaktig og unyansert referert
- Til dels utnyttet både av vaksinemotstandere og vaksinetilhengere
 - Nesten ingen oppmerksomhet i Norge ut over publikasjonsdagen

CHINA / SOCIETY

Chinese health experts call to suspend Pfizer's mRNA vaccine for elderly after Norwegian deaths

By Zhang Hui

Published: Jan 15, 2021 01:58 PM



Konklusjon

- **Vi har fått effektive vaksiner mot covid-19**
- **Vaksinene har sjeldne men meget alvorlige bivirkninger**
- **Tidligere har vi vært vant til at vaksiner er «bivirkningsfrie»**
 - Med noen unntak
- **Vi må forholde oss til vaksinasjon på en annen måte enn vi er vant til**
 - **Vi må gjøre konkrete nytte-risiko-vurderinger**

legemiddelverket.no



legemiddelverket

helsenorge.no