

# ENFORCE

National Cohort Study of Effectiveness and Safety  
of SARS-CoV-2/Covid-19 vaccines (ENFORCE)

Opdateret Protokol V6: opdateret protokol til besøg omkring 4.  
stik

01 Februar 2022

## 4. stik

Fjerde stik tilbydes nu til de særligt sårbare grupper, som en del af det danske vaccinationsprogram.

ENFORCE udvider derfor med ekstra studiebesøg for at indsamle data på 4. stik vaccination.

Dette medfører:

- Opdatering af protokol til VEK
- Tillaægssamtykke
- 1 – 2 ekstra besøg med dertilhørende ekstra blodprøver

# Protokol v6 opdatering:

- Generisk formulering af inklusion af dels booster stik samt evt yderligere vaccinationer
- Indsamling af data samt blodprøver
- Nyt tillægssamtykke
- ENFORCE PLUS deltagere overflyttes til ENFORCE databasen

# De særligt sårbare grupper

- Sygdomme og tilstande med svær immunsuppression og forventet nedsat immunrespons
- I ENFORCE databasen har vi mellem 700 -1 600 +/- deltagere der hører under disse grupper

| Sygdom/tilstand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akut leukæmi eller kronisk myelomonocytaer leukæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Myelodysplastisk syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kronisk lymfatisk leukæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Myelomatose eller AL amyloidose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Lymfom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Myelofibrose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Aplastisk anæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| T-celle large granular leukæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Allogent knoglemarvstrplanterede                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Primær immundefekt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| HIV-infektion med udtalt immundefekt (CD4 < 200)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kræftsygdom med aktiv kemoterapi i 2021 og 2022. Personer, som alene har modtaget stråleterapi eller anden aktiv anticancer-behandling er således ikke omfattet.                                                                                                                                                                                                                                               |
| Behandling med et af følgende lægemidler i løbet af 2021 og 2022:<br>Rituximab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis)<br>Ocrelizumab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis)<br>Alemtuzumab<br>ATG<br>Ciclosporin<br>Tacrolimus<br>Mycophenolat<br>Immunoglobulin substitution<br>Fludarabin, Bendamustin eller Cladribin<br>Sphingosin-1-phosphat receptor inhibitorer |
| Transplantation, herunder organtransplantation, knoglemarvstrplantation, stamcelletransplantation og kunstig hjertepumpe                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Stamcelletransplantation. Der tilbydes et fuldt nyt vaccinationsregime, dvs. 2 doser mRNA-vaccine, til disse patienter 2-3 måneder efter stamcelletransplantationen                                                                                                                                                                                                                                            |
| Hæmodialyse eller peritonealdialyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## Studiebesøg ved 4. stik

### Studiebesøg X (4. stik):

-14 dage til 30 min før 4. stik

### Studiebesøg Xc (4 stik):

28 dage efter 4. vaccine dato,  
+/- 8 dage

Studiebesøg X/XC (4. stik) kan  
erstatte studiebesøg 5,6 hvis  
besøget falder 30 dage inden  
det planlagte studiebesøg.

| Studiebesøg<br>X (3. stik)                                                            | Studiebesøg<br>Xc (3. stik)                                                           | Studiebesøg<br>X (4. stik)                                                            | Studiebesøg<br>Xc (4. stik)                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |    |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

# Procedurer vedr. ekstra besøg ved 4. stik

| Besøg                                                                                                             | Procedurer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Besøg X (4. stik)</b><br><b>(pre-4. stik besøg)</b><br><b>(-14 dage og op til 30 minutter før vaccination)</b> | <p>Underskrive tillægssamtykke</p> <p>Fuldblod 1x 6 ml i EDTA rør til plasma og 1x 6 ml i tørglas til serum</p> <p>Information gives om symptomschema i e-boks (4A og 4B), der skal udfyldes derhjemme på henholdsvis 7. og 14. dagen efter 4. stik</p> <p>For deltagere, der allerede deltager i substudie 1 indsamles blodprøver hertil</p> <p>Planlæg datoen for næste studiebesøg 28 dage efter 4. stik (-/+ 8 dage)</p>                                                              |
| <b>Besøg XC (4. stik)</b><br><b>28 dage efter vaccination</b><br><b>(-/+ 8 dage)</b>                              | <p>Hvis deltageren <u>ikke</u> har haft besøg X, skal tillægssamtykke underskrives</p> <p>Fuldblod 1x 6 ml i EDTA rør til plasma og 1x 6 ml i tørglas til serum</p> <p>For deltagere, der allerede deltager i substudie 1 indsamles blodprøver hertil</p> <p>Indsamling af grad 3 og 4 AE'er der har fundet sted siden dagen hvor der blev givet 4. stik, samt AE'er grad 1 og 2 på selve dagen for besøg XC</p> <p>Indhent symptomschema dag 7 og dag 14 udfyldt af studiedeltageren</p> |

# Studiebesøg X (4. stik)

## Studiebesøg X (4. stik)

Data Access Group: [No Assignment] ?

Editing existing Deltagerkode: 1 (CPR\_nummer: 2657654567)

**Deltagerkode:** 1

Hvis besøg X ligger indenfor 30 dage før et planlagt almindeligt ENFORCE studiebesøg (dvs. 30 dage inden V4/måned 6; V5/måned 12 eller V6/måned 24) udgår det normale studiebesøg.

----- CPR nummer -----

CPR-nummer: 2657654567

----- Studiebesøg -----

**Angiv dato for studiebesøg:**   D-M-Y  
\* must provide value

☐ Studiebesøg ikke gennemført

----- Tillægssamtykke -----

**Underskrevet informeret tillægssamtykke:** ☐ Nej ☒ Ja reset  
\* must provide value

**Dato for underskrift af informeret tillægssamtykke:**   D-M-Y  
\* must provide value

--- Planlagt 4. stik ---

**Planlagt dato for 4. stik:**   D-M-Y

----- Blodprøver -----

**12 mL blod indsamles ved alle studiebesøg i to tubes:**  
- 1 x 6 mL i EDTA Plasma  
- 1 x 6 mL i vacutainer Serum (tørglas)

**Er der taget blod til serum og plasma:** ☐ Nej ☒ Ja ☐ Delvist reset  
\* must provide value

# Studiebesøg Xc (4.stik)

## Studiebesøg Xc (4. stik)

Data Access Group: [No Assignment] ?

Editing existing Deltagerkode: 1 (CPR\_nummer: 2657654567)

**Deltagerkode:** 1

Denne deltager har sagt ja til at være med til SUB-STUDIE #1 (virus-genom forskning) - HUSK at tage blodprøver til sub-studiet.

----- CPR nummer -----

CPR-nummer: 2657654567

----- Studiebesøg -----

**Angiv dato for studiebesøg:**   D-M-Y  
\* must provide value

☐ Studiebesøg ikke gennemført

Datoen er efter dags dato. Venligst ret datoen.

----- 4. stik -----

**Har deltageren fået sin 4. stik:** ☐ Nej ☒ Ja reset  
\* must provide value

**Hvis ja, dato 4. vaccine blev givet:**   D-M-Y  
\* must provide value

----- Blodprøver -----

**12 mL blod indsamles ved alle studiebesøg i to tubes:**  
- 1 x 6 mL i EDTA Plasma  
- 1 x 6 mL i vacutainer Serum (tørglas)

# Laboratorie procedurer

Prøvetagning foregår som ved andre studiebesøg

- Samme labels
- Samme kasser/ transport/ logs/ etc.

For studiedeltagere, der modtager 4. stik, indsamles yderligere 24 ml fuldblod pr. vaccination til hoved studiet (12 ml pr. besøg), hvis ikke andre studiebesøg bortfalder, samt substudie prøver

# Klikbook

- Klikbook skal opdateres jf. nye studiebesøg
- De sites der har link på hjemmesiden hvor deltagere kan booke tid, skal oprette to nye studiebesøg X (4.stik) og XC (4.stik)
- Hvis der er behov for flere kalendere kan det aftales med CHIP

1) Vælg service

- Vælg en eller flere services her - ▾

▼ **ENFORCE studiebesøg (ca. 20 minutter)**

☐ 1. besøg i ENFORCE (25 min. )  
1. studiebesøg skal ligge 14 dage til 30 minutter inden første vaccination

☐ 2. besøg i ENFORCE (15 min. )  
2. studiebesøg skal ligge 5 dage til 30 minutter inden anden vaccination

▼ **Andre services**

☐ 3. besøg i ENFORCE (15 min.)  
3. studiebesøg skal ligge 3 måneder efter første vaccination

☐ 4. besøg i ENFORCE (10 min.)  
4. studiebesøg skal ligge ca 6 måneder efter første vaccination

☐ 5. besøg i ENFORCE (10 min.)  
5. studiebesøg skal ligge ca 12 mdr efter første vaccination

☐ 6. besøg i ENFORCE (10 min.)  
6. studiebesøg skal ligge ca 24 mdr efter første vaccination

HUSK OGSÅ AT BOOKE TID TIL DE EFTERFØLGENDE BESØG.

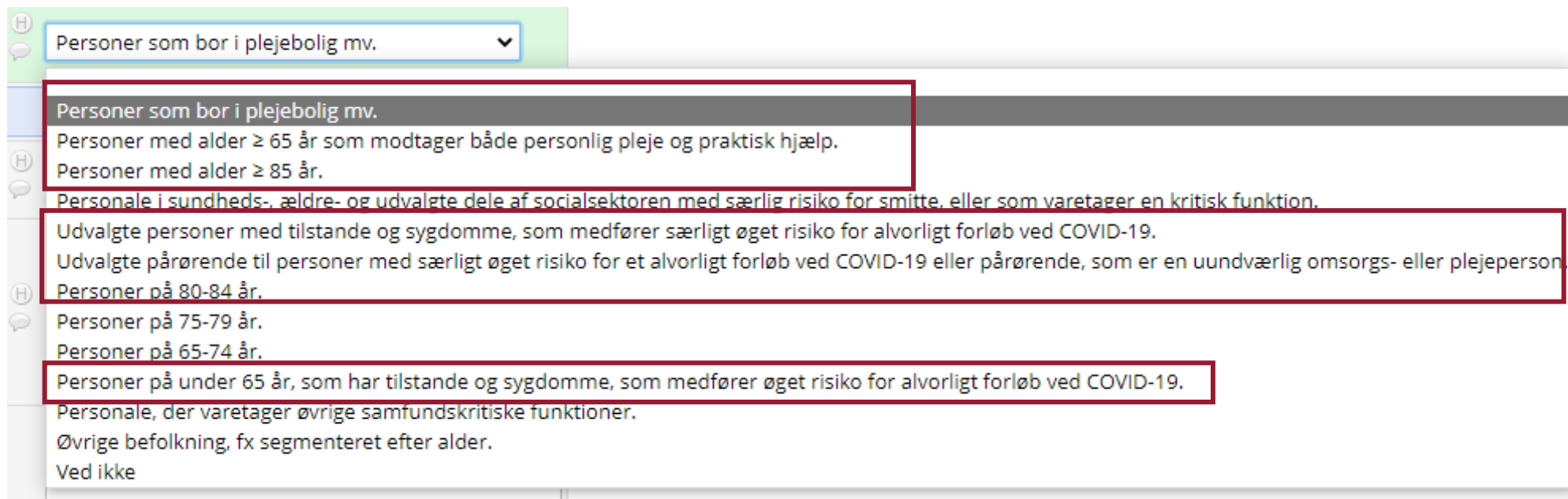
# Invitation til ekstrabesøg ved 4. stik i e-boks

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Kære ENFORCE deltager                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Udvalgte personer med et svært nedsat immunforsvar tilbydes nu et 4. stik, fordi deres tidligere vaccinationer muligvis har nedsat eller manglende effekt. Et 4. stik forventes at styrke effekten af tidligere vaccinationer, så man får en bedre beskyttelse mod covid-19.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <u>Hvis</u> du modtager en invitation i e-Boks til 4. stik, vil vi hermed spørge dig, om du vil komme ind til 2 ekstra besøg i forbindelse med det 4. stik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Hvis du ikke modtager invitation til 4. vaccination fra SSI, bedes du venligst se bort fra dette brev.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <p>Formålet med disse to ekstra besøg er at følge dit niveau af antistoffer og eventuelle bivirkninger i forbindelse med en 4. vaccination. Besøgene er fuldstændig magen til de besøg du allerede har været til i forbindelse med tidligere vaccinationer. Du vil således skulle komme ind til et besøg <u>før</u> og et besøg <u>efter</u> du får vaccinationen.</p> <p>Du bestemmer selv, om du ønsker at deltage i disse ekstra besøg eller blot vil fortsætte i ENFORCE med de besøg, der allerede er planlagt. Du vil blive tilbudt 4. vaccination uanset om du deltager i de ekstra besøg eller ej.</p> <p><u>Hvis</u> du modtager invitation til en 4. vaccine, bedes du kontakte studiepersonalet, der hvor du får taget ENFORCE blodprøver og booke et studiebesøg. Det kan ligge op til 14 dage <u>inden</u> vaccinationen. Du kan finde kontaktinformation her: <a href="http://www.enforce.dk/Booking">www.enforce.dk/Booking</a></p> <p>Hvis du allerede har fået 4. vaccination, vil vi alligevel gerne have du medvirker ved et ekstra besøg <u>28 dage efter</u> vaccinationen for at få taget blodprøver til måling af dine antistoffer, så vi kan følge dig så meget som muligt.</p> <p>Hvis et af de to ekstra besøg falder indenfor 30 dage af et af de for dig allerede planlagte ENFORCE opfølgingsbesøg (Besøg 5) vil det planlagte besøg udgå og erstattes af ekstrabesøget.</p> |  |

# Invitation til ekstrabesøg ved 4. stik

## Diskussion: Hvem skal inviteres?

1. Alle – så vi ikke misser nogen?
2. Udvalgte deltagere i risikogrupper?



A screenshot of a web application showing a dropdown menu for selecting risk groups. The menu is open, displaying a list of options. The first option, 'Personer som bor i plejebolig mv.', is selected and highlighted in green. Below it, several other options are listed, each enclosed in a red rectangular box. The options are:

- Personer som bor i plejebolig mv.
- Personer med alder  $\geq 65$  år som modtager både personlig pleje og praktisk hjælp.
- Personer med alder  $\geq 85$  år.
- Personale i sundheds-, ældre- og udvalgte dele af socialsektoren med særlig risiko for smitte, eller som varetager en kritisk funktion.
- Udvalgte personer med tilstande og sygdomme, som medfører særligt øget risiko for alvorligt forløb ved COVID-19.
- Udvalgte pårørende til personer med særligt øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19 eller pårørende, som er en uundværlig omsorgs- eller plejeperson.
- Personer på 80-84 år.
- Personer på 75-79 år.
- Personer på 65-74 år.
- Personer på under 65 år, som har tilstande og sygdomme, som medfører øget risiko for alvorligt forløb ved COVID-19.
- Personale, der varetager øvrige samfundskritiske funktioner.
- Øvrige befolkning, fx segmenteret efter alder.
- Ved ikke

3. Andre forslag?

## Næste skridt

- Vi afventer svar fra Lægemiddelstyrelsen og Etisk Komité, og giver besked når godkendelse foreligger
- I vil modtage:
  - Opdateret protokol V6
  - Regionsspecifikke informerede samtykker til de ekstra besøg
  - Dokumenter til site files og andre opdaterede studiespecifikke dokumenter
  - Liste over evt. deltagere under jeres site der allerede har fået 4. stik og som kan nå at blive indkaldt til besøg Xc