

Boks 1

Særlige opmærksomhedspunkter

- Der er på nuværende tidspunkt ikke muligt med sikkerhed at sige, hvornår og i hvilket omfang, der bliver behov for revaccination af den bredere befolkning. Sundhedsstyrelsen arbejder aktuelt på en beskrivelse af kriterierne for igangsætning af revaccination
- På nuværende tidspunkt anbefaler Sundhedsstyrelsen en 3. vaccination til personer med særligt svækket immunforsvar samt beboere på plejehjem med henblik på at beskytte dem mod alvorlig sygdom forårsaget af covid-19.
- Behovet for brug af de indkøbte vaccinedoser i en kommende efterårs- og vintersæson er afhængig af flere, for nuværende, mere eller mindre kendte faktorer, fx vaccineres effektivitet i forhold til smitsomhed og sygelighed, varigheden af immunitet efter gennemført vaccination mod covid-19 fordelt på aldersgrupper, og ved forskellige risikofaktorer. Derudover vil der skulle tages højde for aktuelt og forventet smittetryk, vaccineres effektivitet overfor nye virusvarianter, vaccineres holdbarhed, godkendelse fra EMA til boostervaccinationer, samt forsyningsikkerhed af vacciner mv. På længere sigt vil nye variantvaccineres effektivitet og bivirkninger også skulle evalueres.
- Samlet set vurderes det, at der er risiko for, at nye antigene varianter af coronavirus kan svække effekten af vaccinerne i det danske vaccinationsprogram endnu mere end den, for nuværende, dominerende deltavariant. Derudover viser internationale studier, at vaccineeffektiviteten falder over tid hos alle. Konsekvensen af disse faktorer forværres, hvis der er et højt smittetryk, fordi det øger risikoen for, at den enkelte bliver udsat for smitte. Et højt smittetryk kan derfor allerede i efteråret forventes at føre til øget smitte i ældre og sårbare grupper, da disse grupper blev vaccineret først og desuden generelt har en væsentlig dårligere respons på vaccinerne end resten af befolkningen. Et højt smittetryk vil derfor sandsynligvis resultere i et øget antal indlæggelser og dødsfald blandt disse grupper.
- Hvis smittetrykket er højt samtidig med at, effekten af vaccinerne begynder at falde under et vist beskyttende niveau i visse grupper, især ældre og sårbare patientgrupper, vil antallet af alvorlige covid-19 tilfælde hurtigt øges. Flere lande, herunder Danmark, er derfor begyndt at give en 3. vaccination til udvalgte risikogrupper.
- Infektion og symptomer på sygdom med coronavirus i personer, der er blevet delvist eller helt vaccineret, inddeles ofte efter, hvorvidt personerne alene er testet positive eller, hvorvidt de også har symptomer på covid-19 sygdom, om de bliver så svært syge, at de bliver indlagt på baggrund af deres symptomer, og om de dør.
- En gennembrudsinfektion defineres som en infektion, der opstår efter den forventede fulde effekt af den pågældende vaccine bør være indtrådt jf. vaccinerens godkendelsesgrundlag. Gennembrudssygdom defineres tilsvarende som symptomer på covid-19, der opstår efter den forventede fulde effekt efter vaccination burde være indtrådt. At følge med i antallet og fordelingen af gennembrudsinfektioner og især gennembrudssygdom, som forårsager indlæggelse, er en hurtig og effektiv måde at følge udviklingen i beskyttende immunitet i forskellige aldersgrupper og sårbare grupper. Når data sammenholdes med resultatet af virussekventering kan det give et billede af, om nogle virusvarianter er overrepræsenteret i gennembrudsinfektionerne relativt til deres hyppighed i befolkningen. Dette giver et billede af, om nogle varianter omgår det vaccineinducerede immunforsvar bedre end andre. Gennembrudsinfektioner skal altid ses i lyset af den aktuelle vaccinationsdækning.¹ Overvågning af gennembrudssygdom, der kræver indlæggelse giver et billede af, hvorvidt effekten af vaccination overfor svær covid-19 er svigtende i visse grupper, hvorfor boostervaccination bør overvejes. Man bør dog også løbende holde sig internationalt orienteret om gennembrudsinfektioner og gennembrudssygdom, så boostervaccination kan gøres proaktivt i relevante alders- og patientgrupper, og så nødvendige indlæggelser og dødsfald undgås.

¹ (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.21254882v1>).

- Det er alment accepteret, at risikoen for fremkomst af virusvarianter, som giver anledning til vaccinesvigt i fremtiden, kan reduceres/udskydes ved i nutiden at sikre en så høj grad af immunisering som muligt af den globale population ved hjælp af de nuværende vacciner.
- Det er muligt at man vil være færdigvaccineret efter andet stik med en vaccine, der benytter samme antigen, omend virkningen af et 3. stik på det antivirale immunrespons kvalitet og varighed er ved at blive undersøgt. Flere virusvacciner er 3-dosis vacciner, og det er endnu uafklaret, om det vil være optimalt med 2 eller 3 doser af SARS-CoV-2 mRNA-vaccinerne.
- Forståelsesmæssigt, teknologisk og regulatorisk er vi velrustede til håndtering af nye antigene varianter af coronavirus.
- Grundet de meget alvorlige konsekvenser som et svigt af effektiviteten af de nuværende vacciner vil have (genopblusning af pandemien), er monitorering af fremkomst af nye varianter samt af forekomst af gennembrudsinfektioner vigtigt. Derudover skal vaccineeffektiviteten over for infektion og alvorlig sygdom løbende følges, herunder for at opdage evt. vigende immunitet i befolkningen.

Nærværende beskrivelse af vacciner skal bidrage til at fastlægge fremtidig scenarier for epidemien på mellemlangt sigt. Vacciner, smitte, sygdom og mutationer er indbyrdes forbundne og skal derfor ses i sammenhæng. Smitteveje og virusevolution behandles i separat notat. Indholdet til dette notat er udarbejdet til brug for *ekspertgruppen om en langsigtet strategi om et genåbnet Danmark* med bidrag fra ekspertgruppens medlemmer samt bidrag fra SST, SSI og LMST.

På nuværende tidspunkt indgår vaccinerne Comirnaty® og Spikevax® i det danske vaccinationsprogram. Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® indgår ikke i det danske vaccinationsprogram, men har frem til 1. september indgået i en tilvalgsordning. De sidstnævnte vacciner beskrives ikke i dette dokument.

Vurderingen af vacciners effekt

Tabellen nedenfor anviser et overblik over hvorledes vacciners effekt vurderes.

Som anført kan dette ske dels i forbindelse med de såkaldte fase 3 studier, der typisk udføres før vaccinerne markedsføres. Her måles på sygdom forstået som konfirmeret smitte (positiv PCR) og symptomer på covid-19, som vaccinen er designet til at forhindre, blandt dem der faktisk fik vaccinen i forhold til dem, der fik placebo eller anden ikke virksom vaccine; jo lavere dette tal er blandt de aktivt vaccinerede ift. personer, der fik placebo, jo mere effektiv er vaccinen. Dette udtrykkes ved ”vaccine efficacy” (VE) udtrykt som en relativ reduktion ift. placebo. Disse data er afgørende for at vise at vaccinen faktisk er klinisk virksom.

Efter en vaccine er indføjet i nationale vaccinationsprogrammer, er der behov for løbende at vurdere, hvorvidt den virkning, der oprindeligt er observeret i forbindelse med godkendelsesstudierne, fastholdes over tid i den befolkning, der er blevet vaccineret. Idet data, som fremkommer ved analyse af befolkningen, *ikke* bygger på en tilfældig tildeling af vaccine til nogen, men ikke til andre, som tilfældet er ved bestemmelse af VE i forbindelse med godkendelsesstudierne, benyttes begrebet ”vaccine effectiveness” (VEe) for at belyse vacciners virkning i befolkninger når de anvendes i real-life vaccinationsprogrammer. Der findes forskellige studiedesigns, der kan anvendes til at belyse VEe (fx kohorte, case control, test negativ case-control). Data der belyser VEe er rent videnskabeligt betydeligt mere udfordrende at fortolke end de data, der kommer ud fra de klinisk kontrollerede lodtrækningsstudier, der anvendes til udregning af VE, idet der er en række faldgruber (bias og confounding) der skal vurderes ved fremlæggelse af resultaterne for udregning af VEe.

For begge typer data, er det afgørende af forklare hvilken begivenhed, som en given opgørelse har lagt til grund for at vurdere VE og VEe. For eksempel, er der tegn på, at VE/VEe imod asymptomatisk infektion er lavere end imod alvorlig sygdom. Med andre ord, det er sandsynligt at en simpel opgørelse af gennembrudsinfektioner, uden i øvrigt at tage stilling til sådanne infektioners kliniske alvorlighed, kan give et misvisende indtryk af vacciners effekt, bl.a. også fordi, der må formodes at være et mørktal af vaccinerede personer med asymptomatiske infektioner, som ikke opsøger test.

I den fremadrettede overvågning bliver det derfor afgørende, at der løbende vurderes VEe over for de fire anførte begivenheder, anført i tabellen.

Overblik over vurderingen af vacciners kliniske effekt²

Randomiserede studier anviser vaccine efficacy (VE); de studier, der blev brugt til at vise vaccine efficacy, vurderede risikoen for covid-19 sygdom uanset alvorlighed. Observationsstudier anviser vaccine effectiveness (VEe), og udføres på større befolkninger, der vaccineres som led i udrulningen af en vaccine.

Begivenheder som vaccinen er designet til at forhindre*	Infektion uanset om infektionen forårsager sygdom eller ej	Asymptomatisk infektion (positiv PCR men ingen symptomer)	Mild covid-19	Alvorlig covid-19
Definition	Positiv PCR. Der kan også bestemmes virus mængden; dette mål angiver i hvilket omfang vaccinen reducerer chancen for at vedkommende kan virke som smittekilde (jo lavere virus mængde, jo mindre er risiko for videresmitte).	Positiv PCR men ingen symptomer.	Positiv PCR, symptomer, men ikke indlæggelseskrævende sygdom.	Positiv PCR og covid-19 der er indlæggelseskrævende. Nogle opgørelser har fokus på covid-19 associeret død.
Randomiserede undersøgelser: Vaccine efficacy (VE)			94%-95% for de to mRNA vacciner (mod de originale coronavirusvarianter).	
Observationsstudier af alfa og delta varianten: Vaccine effectiveness ³			Alfa 89% (87 to 90) delta 79% (78 to 80)	Alfa 93% (80 to 97) Delta 96% (91 to 98)

² <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>

³ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1016465/Vaccine_surveillance_report_-_week_36.pdf

Vacciner der for nuværende er indført i det danske vaccinationsprogram

Pfizer/BioNTech

Den 21. december 2020 fik Pfizer/BioNTechs covid-19-vaccine (Comirnaty®) som den første i EU en betinget markedsføringstilladelse til personer fra 16 år og derover. Vaccinen blev af EMA godkendt til personer på 12 til 15 år den 28. maj til forebyggelse af covid-19 forårsaget af coronavirus (SARS-CoV-2).

Datagrundlaget for den betingede godkendelse til personer over 16 år

De data, der ligger til grund for den betingede godkendelse af Pfizer/BioNTechs covid-19-vaccine, inkluderer nøje evaluering af sikkerheds- og effektdata fra et dobbeltblindet lodtrækningsforsøg og placebokontrolleret fase 3-forsøg med vaccinen på ca. 44.000 forsøgsdeltagere – dvs. et forsøg, hvor man har trukket lod om, hvem der får vaccinen, og hvem der får placebo med lige mange i hver gruppe. Der blev givet to doser med tre ugers mellemrum. Forsøget er stadig i gang.

Effekt

Målet med forsøgene var at se på forekomsten af covid-19 blandt forsøgsdeltagerne, der var raske før og under 2. vaccinationsdosis. Effektiviteten blev målt på baggrund af over 36.000 forsøgspersoner fra 16 år og opefter, der ikke havde tegn på tidligere infektion. Undersøgelsen viste, at vaccinen var 95% effektiv til forebyggelse af covid-19 en uge efter den sidste dosis for alle aldersgrupper, der var inkluderet i undersøgelsen - også hos dem, der havde underliggende sygdomme som astma, KOL, diabetes, forhøjet blodtryk samt personer med et BMI over 30. Effektiviteten på 95% blev målt til det samme på tværs af køn, alder og etnicitet. Ud af 18.198 forsøgspersoner, der fik vaccinen, fik otte covid-19-symptomer, sammenlignet 18.325 forsøgspersoner, der fik placebo, hvor 162 fik symptomer på covid-19.

Datagrundlaget for den betingede godkendelse til børn mellem 12 og 15 år

Det store forsøg, der lå til grund for godkendelsen af vaccinen fra Pfizer/BioNTech til personer fra 16 år og opefter, er siden blevet suppleret af data fra vaccination af 12-15 årige. Disse data ligger til grund for, at vaccinen 28. maj 2021 fik udvidet godkendelsen til også at omfatte 12-15 årige. Effekten blev målt på baggrund af ca. 2.200 børn i alderen 12-15 år, der ikke tidligere havde haft coronavirusinfektion. Resultaterne viste, at immunresponsen blandt børnene var sammenligneligt med immunresponsen blandt 16-25 årige. Ingen af de vaccinerede børn blev smittet med covid-19, hvilket medfører en estimeret effekt på 100%. Den sande effekt kan dog kun estimeres med en vis usikkerhed, da antallet af studiedeltagere er begrænset, og usikkerheden af effekttestimatet derfor er større end blandt personer i alderen 16 år og derover. Sammenlagt konkluderes det, at effekten blandt 12-15 årige er sammenlignelig med effekten blandt personer på 16 år og derover.

Moderna

Den 6. januar 2021 fik Modernas covid-19-vaccine Spikevax® en betinget markedsføringstilladelse i EU til personer fra 18 år og derover. Vaccinen er godkendt af EMA til personer over 12 år den 23 juli til forebyggelse af covid-19 forårsaget af coronavirus.

Datagrundlaget for den betingede godkendelse

De data, der ligger til grund for den betingede godkendelse af Modernas covid-19-vaccine til personer over 17 år, inkluderer nøje evaluering af sikkerheds- og effektdata fra et dobbeltblindet lodtrækningsforsøg og placebokontrolleret fase 3-forsøg med vaccinen

på ca. 30.000 forsøgsdeltagere – dvs. et forsøg, hvor man har trukket lod om, hvem der får vaccinen, og hvem der får placebo med lige mange i hver gruppe. Der blev givet to doser med 28 dages mellemrum. Forsøget er stadig i gang.

Effekt

Målet med forsøgene var at se på forekomsten af covid-19 blandt forsøgsdeltagerne, der var raske før og under 2. vaccinationsdosis. Effektiviteten blev målt på baggrund af ca. 28.000 forsøgspersoner mellem 18 og 94 år, der ikke havde tegn på tidligere infektion. Undersøgelsen viste, at vaccinen var 94% effektiv til forebyggelse af covid-19 for alle aldersgrupper, der var inkluderet i undersøgelsen. For de forsøgspersoner, der havde underliggende sygdomme som astma, KOL, diabetes, forhøjet blodtryk, personer med et BMI over 30 og HIV-infektion, var vaccinen 91% effektiv. Effektiviteten blev målt til det samme på tværs af køn, alder og etnicitet. Ud af 14.134, forsøgspersoner, der fik vaccinen, fik 11 covid-19-symptomer, sammenlignet 14.073 forsøgspersoner, der fik placebo, hvor 185 fik covid-19 symptomer.

Blandt alle forsøgspersoner blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af svær covid-19-sygdom i vaccinegruppen sammenlignet med 30 ud af 185 (16 %) tilfælde rapporteret i placebogruppen. Af de 30 deltagere med svær sygdom blev 9 indlagt, hvoraf 2 blev indlagt på en intensivafdeling.

Datagrundlaget for den betingede godkendelse til børn mellem 12 og 17 år

Det store forsøg, der lå til grund for godkendelsen af vaccinen fra Moderna til personer fra 18 år og opefter, er siden blevet suppleret med data fra vaccination af 12-17 årige. Disse data ligger til grund for, at vaccinen 23. juli 2021 fik udvidet godkendelsen til også at omfatte 12-17 årige. Effekten blev målt på baggrund af ca. 3.700 børn i alderen 12-17 år, der ikke tidligere havde haft coronavirusinfektion. Resultaterne viste, at immunresponsen blandt børnene var sammenligneligt med immunresponsen blandt 18-25 årige. Ingen af de vaccinerede børn blev smittet med covid-19, hvilket medførte en estimeret effekt på 100%. Den sande effekt kan dog kun estimeres med en vis usikkerhed, da antallet af studiedeltagere er begrænset, og usikkerheden af effektestimateret derfor er større end blandt personer i alderen 18 år og derover. Sammenlagt konkluderes det, at effekten blandt 12-17 årige er sammenlignelig med effekten blandt personer på 18 år og derover.

Monitorering af VEE

SSI har siden foråret løbende monitoreret VEE for alfavarianten af coronavirus og da det blev aktuelt også for deltavarianten, blandt andet i form af regelmæssige opgørelser på tværs af vaccintyperne. Analyser af ændringer i VEE over tid kompliceres af, at vaccineudrulningen er sket meget hurtigt inden for hvert alderssegment, og at de/den dominerende virusvariant(er) har ændret sig fra mere oprindelige coronavirusvarianter i december og januar til alfavariantdominans og nu til, at over 99 pct. af alle smittede bærer deltavarianten. Dertil kommer, at den uvaccinerede population (altså referencegruppen som VEE baserer sig på til enhver tid) har ændret sig kraftigt på kort tid, både i alderssammensætning og i form af ændringer i testaktivitet og risikoadfærd.

Samlet har analyserne vist en høj VEE mod infektion med alfavarianten på ca. 80% eller højere afhængigt af vaccintype og observationsperiode (Tabel 1a). Desuden har analyserne vist en mindst ligeså høj VEE mod indlæggelse i forbindelse med infektion med alfa (VEE over 85% afhængigt af vaccintype og tidspunkt for analyse; Tabel 1b). Det er vigtigt at være opmærksom på, at de ældste og mest sårbare patientgrupper blev vaccine-

ret først med Pfizer-vaccinen, og at Moderna-vaccinen blev brugt senere i vaccinationsprogrammet efter, at de ældste og mest sårbare grupper var færdigvaccineret. Da alder er uafhængigt associeret med risiko for symptomer, når man bliver smittet med coronavirus øger det sandsynligheden for, at en infektion bliver erkendt. Omvendt er sandsynligheden for en infektion uden symptomer (asymptomatisk) større, jo yngre man er og sandsynligheden for, at en infektion bliver erkendt, er derfor faldende jo yngre man er. Derudover falder effektiviteten af alle vaccinerne over tid og vaccineeffekten (både af coronavaccinerne og alle andre brugte vacciner) er lavere hos ældre end hos yngre.

Tabel 1a. VEE mod infektion med alfa opgjort for perioden 1. marts-13.juli

	Antal personer, som bidrager med tid i den pågældende kategori	Gennemsnitlig observationsperiode per person (uger)	Antal infektioner i observationsperioden	VEE mod infektion med alfa
Uvaccinerede	5.199.644	14,6	55.730	-
Pfizer	1.788.031	7,8	713	79,6% (78,0-81,1%)
AstraZeneca*	135.675	6,0	19	92,9% (88,9-95,5%)
Moderna	149.629	6,6	6	95,7% (90,4-98,1%)

*modtog AstraZeneca som første stik og over 90% modtog enten Pfizer (ca. 2/3) eller Moderna (ca. 1/3) som andet stik.

Tabel 1b. VEE mod indlæggelse i forbindelse med infektion med alfa, opgjort for perioden 1. marts-13.juli

	Antal personer, som bidrager med tid i den pågældende kategori	Gennemsnitlig observationsperiode per person (uger)	Antal indlæggelser i observationsperioden	VEE mod indlæggelse med alfa
Uvaccinerede	5.199.644	14,6	1.375	-
Pfizer	1.788.031	7,8	61	85,6% (80,6-89,3%)
AstraZeneca	135.675	6,0	0	(~,~%)
Moderna	149.629	6,6	1	96,9% (77,9-99,6%)

*modtog AstraZeneca som første stik og over 90% modtog enten Pfizer (ca. 2/3) eller Moderna (ca. 1/3) som andet stik.

Det har været sværere at komme frem til pålidelige estimater for VEE mod infektion med deltavarianten, idet store dele af befolkningen allerede havde påbegyndt deres vaccinationsforløb, da varianten for alvor begyndte at sprede sig i Danmark i slutningen af juni og begyndelsen af juli 2021. Dermed har der ikke været en tilsvarende sammenlignelig referencegruppe af uvaccinerede personer på tværs af aldersgrupper, og med sammenlignelig risikoadfærd, som VE estimaterne kunne basere sig på i forhold til delta.

I takt med at vaccinerne er blevet givet til størstedelen af den voksne befolkning i løbet af sommeren, har den tilbageværende uvaccinerede referencegruppe ændret sig fra at være personer fra målgrupper, der endnu venter på at blive inviteret til vaccination, til at være personer, der ikke vil vaccineres eller endnu ikke har taget imod tilbuddet om vaccination. Andelen af de, der ikke ønsker at blive vaccineret, er væsentlig større under 50 år end over 50 år. Fordi smitteraten er højere blandt denne resterende gruppe, som ikke har taget imod tilbud om vaccination, er den estimerede VEE mod infektion med delta gradvist steget i opgørelserne hen over sommeren.

Det antages derfor, at de tidlige estimater for VEE mod deltavarianten er mere pålidelige. I disse analyser ses konsekvent lavere VEE mod infektion med delta på cirka 60-80% afhængig af vaccintype og observationsperiode (Tabel 2a).

Antallet af indlæggelser blandt fuldt vaccinerede efter smitte med deltavarianten har været lavt, især i begyndelsen af sommeren (og der sås ingen indlæggelser i en lang periode for nogle af de mindre brugte vaccintyper), og det har derfor ikke været muligt at lave præcise estimater for VEE mod indlæggelse i forbindelse med smitte med deltavarianten. Punkttestimatet for Pfizer vaccinen ligger dog højt på omkring 92% (Tabel 2b). Analyserne viser dermed, at vaccinerne er effektive mod indlæggelse – også i forbindelse med deltainfektioner.

Tabel 2a. VEE mod infektion med delta opgjort for perioden 1 marts-13.juli

	Antal personer, som bidrager med tid i den pågældende kategori	Gennemsnitlig observationsperiode per person (uger)	Antal infektioner i observationsperioden	VEE mod infektion med delta
Uvaccinerede	5.199.644	14,6	3.302	-
Pfizer	1.788.031	7,8	223	63,5% (57,2-68,9%)
AstraZeneca*	135.675	6,0	50	70,9% (61,4-78,0%)
Moderna	149.629	6,6	8	76,0% (51,5-88,1%)

*modtog AstraZeneca som første stik og over 90% modtog enten Pfizer (ca. 2/3) eller Moderna (ca. 1/3) som andet stik.

Tabel 2b. VEE mod indlæggelse i forbindelse med infektion med delta, opgjort for perioden 1. marts-13.juli

	Antal personer, som bidrager med tid i den pågældende kategori	Gennemsnitlig observationsperiode per person (uger)	Antal indlæggelser i observationsperioden	VEE mod indlæggelse med delta
Uvaccinerede	5.199.644	14,6	61	-
Pfizer	1.788.031	7,8	7	91,9% (78,6-96,9%)
AstraZeneca	135.675	6,0	0	(~,~%)
Moderna	149.629	6,6	0	(~,~%)

*modtog AstraZeneca som første stik og over 90% modtog enten Pfizer (ca. 2/3) eller Moderna (ca. 1/3) som andet stik.

En separat analyse, som er mere fokuseret på den direkte sammenligning af vaccineres effektivitet over for delta i forhold til alfa, og som baserer sig på en periode, hvor der var overlap mellem alfa- og deltainfektionerne, viser at oddsene (odds er sandsynligheden for, at noget sker, divideret med sandsynligheden for, at det ikke sker) for en deltainfektion på en given dato er næsten dobbelt så høj blandt vaccinerede, som er smittede, end blandt ikke-vaccinerede som er smittede. De ikke-vaccinerede havde lige stor sandsynlighed for at være smittet med enten delta- eller alfavarianten. Dette tyder på at vaccinerne virker næsten halvt så godt mod delta som de gjorde mod alfa. Det ville for eksempel betyde, at hvis VEE mod alfa for en bestemt vaccintype er ca. 80%, så forventer vi at VEE mod delta muligvis ikke er meget højere end ca. 60%.

En yderligere analyse viser andelen af smittetilfælde, som har oplyst til kontaktopsporingen hos STPS, at de har haft symptomer i forbindelse med deres infektion. Analyserne tyder på, at vaccinerne mindsker sværhedsgraden af infektion i form af sandsynligheden

for et symptomatisk sygdomsforløb (Tabel 3). Dog bør man være opmærksom på, at besvarelsene kan være indhentet på et hvilket som helst tidspunkt under infektionen, hvilket naturligvis påvirker sandsynligheden for, at patienten har nået at opleve symptomer.

Tabel 3. Selv-rapportering af symptomer i forbindelse med infektion (data fra STPS kontaktopsporing) i perioden 1. marts-27. juli 2021.

	Antal Besvarelser	Andel med symptomatisk alfa-infektion	Antal besvarelser	Andel med symptomatisk delta-infektion
Uvaccinerede	44.635	68,5% (68,0-68,9%)	5.561	75,6% (74,4-76,7%)
Pfizer	706	48,9% (45,2-52,6%)	778	63,4% (60,0-66,8%)
AstraZeneca*	18	38,9% (15,7-62,1%)	149	61,1% (53,2-68,9%)
Moderna	7	(for små tal)	24	29,2% (10,6-47,7%)

*modtog AstraZeneca som første stik og over 90% modtog enten Pfizer (ca. 2/3) eller Moderna (ca. 1/3) som andet stik.

Erfaringer og data herunder danske

I en dansk kontekst har SSI d. 26. februar udgivet en artikel⁴, der beskrives VEE på plejecentre og hos plejepersonalet. 9.040 beboere på plejehjem (medianalder 84 år) og 331.039 sundhedsarbejdere (medianalder 47 år) blev inkluderet i undersøgelsen, hvor der blev fundet en relativ lav effektivitet hos plejehjemsbeboerne (64%) og en høj effektivitet hos personalet (90%), målt ift. påvist infektion. Studiet løb i perioden 27. december 2020 til 18. februar 2021, dvs. på et tidspunkt, hvor de originale coronavirusvarianter stadig dominerede i Danmark, men hvor frekvensen af smitte med alfavarianten var i kraftig stigning. Hvis studiet blev gentaget med den for nuværende dominerende delta-variant vil det være sandsynligt, at disse VEE estimater falder med i hvert fald 5-10% eller mere i begge grupper.

Aldersfordelingen af smittede og indlagte har løbende ændret sig mens vaccineudrullningen er gennemført i de ældre aldersgrupper, hvilket også har betydet et stort fald i antallet af indlagte.

Publicerede israelske data fra December 2020⁵ baseret på vaccination med to doser af Pfizer/BioNTech vaccine viste, at vaccination hos personer med laboratoriepåvist coronavirus gav en beskyttelse mod indlæggelse med svær/kritisk covid-19 på 97,5% for alle aldersgrupper (≥ 7 dage efter 2. dosis) og en beskyttelse på 96,7% mod covid-19 relateret død. Dette studie blev udført på et tidspunkt hvor de oprindelige virusvarianter dominerede i Israel og kan derfor ikke overføres direkte til den nuværende situation, hvor deltavarianten dominerer. Et SSI-studie (offentliggjort på preprint server, dvs. ikke-fagfællebedømt endnu)⁶ viser ligeledes høj VEE mod infektion, hospitalisering og

⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257583v1>

Sammendrag: I dette studie fra 27. december 2020 til 11. april 2021, hvor vi kiggede på VE blandt de første prioritetsgrupper, fandt vi følgende VE for Pfizer vaccinen.

⁵ (Haas EJ et al.: Lancet. 2021 May 15;397(10287):1819-1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Epub 2021 May 5.)

⁶ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257583v1>

død efter vaccination på et tidspunkt hvor de originale coronavirusvarianter dominerede og alfavarianten var i vækst.

Der er set indikationer på nedsat effektivitet mod deltavarianten i studier fra Danmark, UK og Israel. Nye studier af Pfizer/BioNTech og Spikevax/Moderna vaccineeffekt over for deltavarianten viser, at VEE falder i perioden, hvor delta er dominerende, og hvor der ses et fald i de vaccineinducerede antistoffer – såkaldt waning. Et studie blandt sundhedsarbejdere i USA fandt, at VEE i perioden fra marts til juni var over 90% hvor-efter den faldt til 65.5% (95% confidence interval [CI], 48.9 til 76.9) i juli⁷. Tilsvarende sås det i et UK studie (offentliggjort på preprint server, dvs. ikke-fagfællebedømt endnu), at beskyttelsen blandt Pfizer/BioNTech-vaccinerede er høj mod infektion med en høj mængde virus (viral load) for deltavarianten efter fuld vaccination. Der ses dog et fald i beskyttelsen mod infektion med en høj mængde virus (viral load) over tid svarende til, at det vaccine-inducerede immunrespons over tid bliver mindre effektivt over for virus. Beskyttelsen mod dette udfald falder således fra 92% til 78% efter 3 måneder⁸. Tilsvarende er faldende beskyttelse målt på antistoffer og stigende risiko for alvorlig sygdom målt på tid efter vaccination vist i et israelsk studie⁹.

Vurdering af varighed af immunitet

COVID-19 er en ny sygdom og mange detaljer vedrørende sygdommen er stadig ukendte. For vaccinerne gælder det, at de kun har været brugt i vaccinationsprogrammer siden udgangen af 2020. Det betyder, at grundlaget for at vurdere varigheden af immuniteten ud over den periode, der er blevet vaccineret, er begrænset.

Et studie omhandlende effekten af Comirnaty®, som er støttet økonomisk af Pfizer, viste af vaccinsens effekt mod symptomatisk covid-19 faldt fra 96.2% (målt mellem 1 uge til 2 måneder efter 2. stik) til 84% efter 6 måneder (studiet er offentliggjort på en preprint server, dvs. er ikke-fagfællebedømt endnu). Der var således et ca. 6% fald hver anden måned fra 2 til 6 måneder¹⁰. I de 2 første måneder efter 2. stik så beskyttelsen mod hospitalisering ud til at være ~100% mens denne faldt til ~85-91% efter 6 måneder. Dette passer med observationer fra Israel, hvor et fald i beskyttelsen mod symptomatisk covid-19 synes at være sammenfaldende med en stigning i hospitaliseringer. Dette har ført til, at Israel har startet med at tilbyde booster-vaccinationer til alle over 50 år.

Indtil videre har et interimstudie vist et robust antistofrespons 6 måneder efter færdigvaccination med Vaccine Moderna®¹¹. Det overordnede mønster mht. fald i beskyttende immunitet observeret efter vaccination med Comirnaty® vil sandsynligvis også ses for Modernavaccinen, da begge vacciner er mRNA-vacciner.

Selvom den længste opfølgningstid ift. immunitet efter coronavirusvaccination i forskellige landes befolkninger på nuværende tidspunkt er 6 måneder, antager man, at immunitet mod coronavirusinfektion og især alvorlig covid-19 efter vaccination går ud over 6 måneder.

⁷ [Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce | NEJM](#)

⁸ Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK (medrxiv.org)

⁹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>

¹⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1.full-text>

¹¹ Doria-Rose N et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for COVID-19. NEJM 2021; 384:2259-61. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916>

De vacciner, der er taget i brug i den danske coronavaccinationsindsats, henholdsvis Comirnaty® og Spikevax®, er begge 2-dosis regimer. Når man vaccinerer med mRNA-vacciner, kan man ikke forvente et helt effektivt beskyttende immunrespons efter første vaccination da en række immunsystem celler kun bliver primede af den første vaccination. Man gentager derfor med en anden vaccination for at booste effekten af den første vaccination da denne anden dosis gør at de primede immunsystem celler bliver stimuleret til at udvikle sig yderligere og bl.a. danne flere hukommelsesceller. Ved anden vaccination opnår man et markant højere niveau af antistoffer og af beskyttende cellulær immunitet, som derfor også vurderes at kunne vare længere.

Vaccinationsregimer med gentagen vaccination med henblik på at opnå beskyttende immunitet er velkendt, og flere virusvaccineregimer kræver, at man bliver vaccineret med 3 doser af vaccinen for, at de fleste mennesker opnår en nødvendig effekt af vaccinerne, f.eks. vaccination mod Hepatitis B (HBV), papilloma virus (HPV) (for personer mellem 15 og 45 år; børn <15 år behøver kun 2 doser), og Tick-borne Encephalitis (TBE) vaccination (3 doser og ydermere booster doser hvert 3' år). Der anvendes derudover fler-dosis-vaccinationsregimer for vaccinerne i det danske børnevaccinationsprogram. Det er ydermere velkendt, at niveauet af antistoffer efter vaccination falder med tid siden vaccination ligesom antistoffer efter infektion falder over tid. Derfor anbefales i Danmark eksempelvis revaccination med vaccinen mod stivkrampe hvert 10. år. Det er dog væsentligt at være opmærksom på, at mRNA-vacciner er en ny type vacciner, og erfaringer fra tidligere vaccintyper kan derfor ikke med sikkerhed overføres. Det er dog heller ikke muligt direkte at overføre erfaringer fra en kendt vaccine til en anden, især ikke når vaccinerne er baseret på forskellige velkendte teknologier (fx subunit vacciner versus 'hæmmede-virus' vacciner) så denne usikkerhed er ikke ny. Dog reagerer immunsystemet på en relativ forudsigelig måde mht. priming og boosting af immunresponsen, når det gentagne gange bliver udsat for det samme antigen.

På individniveau kan immunitetsniveauet ikke forudsiges. Det vides, at høj alder og svækket immunforsvar fx på baggrund af kræft eller behandling rettet mod kræft samt medfødte immundefekter kan give risiko for et mindre immunrespons på vaccination generelt. Det vides allerede nu, at der findes et mindre udsnit af denne del af befolkningen, som ikke alene har et reduceret immunrespons, men faktisk ikke har udviklet noget form for immunrespons på korrekt udført vaccination¹². Det centrale begreb, der for nuværende er ved at blive bestemt, er ”den minimale beskyttende immunitet”, altså graden af immunitet, der skal til for at beskytte den enkelte person mod covid-19-sygdom. Når dette er mere præcist defineret, forventes det, at der udvikles analysemetoder, der kan anvendes til at afdække hvilke grupper, der er beskyttede efter vaccination, og hvilke der ikke er og derfor har behov for booster/revaccination.

I løbet af sommeren ændres vaccineleverancerne fra at være begrænsede og forskudte, til at Danmark modtager et stort antal vaccinedoser, og Danmark vil således i efteråret stå i en situation, hvor der vil være vacciner i overskud – et overskud, der løbende akkumuleres til en større mængde vacciner.

Sundhedsstyrelsen er i gang med planlægning og udvikling af et revaccinationsprogram, hvor anbefalinger for revaccination gradvist vil blive udfoldet over den kommende tid.

12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297036/>

Arbejdet involverer jævnlige møder med faglige eksperter på området, ligesom relevante styrelser og regioner, samt øvrige aktører der løbende inddrages. Arbejdet har indtil videre resulteret i, at Sundhedsstyrelsen i uge 35 har iværksat revaccination af personer med stærkt svækket immunforsvar.

På baggrund af en fælles udmelding fra ECDC og EMA d. 2. september, hvori det anbefales at revaccinere sårbare ældre, og især sårbare ældre på plejehjem efter en evaluering den foreløbige internationale evidens på området, og da der ses en øget tendens til smitte blandt plejehjemsbeboere i Danmark, anbefaler Sundhedsstyrelsen revaccination af plejehjemsbeboere fra uge 36. Det er overvejende sandsynligt, at den øgede smitte på plejehjemmene afspejler et generelt fald i vaccineeffektiviteten hos ældre og ekspertgruppen anbefaler derfor, at man overvejer at igangsætte revaccination af de ældste medborgere, der bor hjemme uafhængigt, af om disse er afhængig af hjemmehjælp eller om de kan klare sig selv.

Behovet for brug af disse indkøbte vaccinedoser i Danmark i en kommende efterårs- og vintersæson er afhængig af flere faktorer, fx varighed af immunitet efter smitte eller gennemført vaccination mod covid-19, herunder behov for revaccination (boost). Derudover vil der skulle tages højde for aktuelt og forventet smittetryk nationalt og regionalt, da dette afgør, hvor sandsynligt det er, at en vaccineret person bliver udsat for smitte, vaccinerens effektivitet i forskellige aldergrupper og hos sårbare patientgrupper og evt. bivirkninger, vacciners holdbarhed, nye varianter af coronavirus, om en eller flere vacciner evt. har en nedsat effektivitet, samt forsyningssikkerhed af vacciner mv.

Revaccination vil være relevant, såfremt den beskyttende immunitet efter at have færdiggjort den initiale vaccination over tid reduceres, som det ses for andre vacciner. Såfremt denne problemstilling opstår, forventes det ikke at påvirke hele befolkningen på en gang, men til gengæld i en glidende proces, hvor en større og større andel af befolkningen ikke længere har beskyttende immunitet. Alternativt kan der ske det, at virus ændrer sig i en ugunstig retning, således at personen fortsat er beskyttet mod tidligere varianter men ikke mod den nyeste. Mens videnskaben kan identificere behov for revaccination, såfremt effekten af vaccinen gradvist mindskes over tid, vil darwinistisk selektion af virus (survival of the fittest) bestemme, hvorvidt virusvarianter vil opstå og spredes, som bedre kan omgå det antivirale immune respons, som forskellige globale befolkninger på nuværende tidspunkt har udviklet. Om dette selektionstryk skyldes, at dele af befolkningen tidligere har været smittet, eller dele af den er blevet vaccineret, eller en kombination, er for virusselektion ikke af nogen betydning. Hvad der er af betydning for sandsynligheden for, at en virusvariant kan opstå, der kan spredes i en befolkning med en høj grad af immunitet overfor tidligere varianter, er smittetrykket i forskellige lande globalt. Risikoen for selektion af mere immunresistente virusvarianter bestemmes af, hvor mange der globalt er smittede – jo flere der er smittede, jo flere mulige virusvarianter vil opstå, og jo højere er risikoen for dannelsen af en mere immun resistent virus variant der vil have mulighed for at sprede sig.

Danmark og en række andre lande, har adskillige pågående studier, der vil bidrage til viden om, hvornår evt. revaccination bør tilbydes mhp. at bevare vaccinerens effekt i den vaccinerede befolkningen over længere tid. De nationale studier inkl. SSI-overvågning af

gennembrudsinfektioner og vurdering af VEE, samt det nationale ENFORCE-studie¹³ bidrager til grundlaget for beslutninger om tidspunkt for revaccination. Det er dog vigtigt også at være internationalt orienteret, da visse lande (fx Israel) færdiggjorde deres vaccination af ældre og udsatte patientgrupper hurtigere end Danmark. Konsekvenserne af en aftagende VEE hos ældre og udsatte patientgrupper vil derfor observeres tidligere i disse lande end i Danmark, og det er kritisk vigtigt at agere proaktivt for at forhindre unødvendige stigninger i indlæggelser og dødsfald relateret til coronavirus. Desuden er der efterhånden et rimeligt globalt virusvariantovervågningssystem af, hvorledes denne pandemiske virus udvikler sig; omend dette system er meget mindre udviklet i Asien, Afrika og Sydamerika og stadigvæk helt mangler for adskillige lande.

Selvom data endnu ikke er helt robuste viser mange studier, at særligt udvalgte grupper, der ikke responderer optimalt på to doser af vaccinen, vil have gavn af boostervaccination bl.a. ældre, der som gruppe responderer dårligere på vaccination end yngre og immuninkompetente patientgrupper.

Studier og observationer fra f.eks. Israel viser, at vaccinerne beskyttende effekt falder over tid og medfører flere hospitaliseringer¹⁴¹⁵¹⁶. Erfaringerne fra f.eks. Manaus viser, at et immunrespons mod de originale virusvarianter fra Wuhan er relativt dårligt til at beskytte mod infektion med varianter som gammavarianten (P1). Lignende observationer i form af en øgning af reinfektionsfrekvensen sås i Sydafrika, da betavarianten (B.1.351) spredte sig i en befolkning, der var delvis immun efter infektion med originale virusvarianter. De nuværende coronavirus-mRNA-vacciner indeholder en sekvens fra de originale coronavirusvarianter. Det er derfor uvist i hvor høj grad de vil beskytte mod nye varianter. Studier har vist en nedsat effekt af vaccinerne, når man måler på, hvor godt de beskytter mod coronavirus omend faldet er mindre, når man ser på beskyttelsen mod alvorlig coronavirus og død¹⁷¹⁸¹⁹.

I henhold til revaccination er der flere scenarier i spil, herunder mulighed for at booste med 1 eller 2 doser, samt hvorvidt der skal benyttes samme eller en anden vaccine, evt. en variantopdateret vaccine. Variantvacciner er dog ikke for nuværende tilgængelige.

Alle vaccineproducenter har booster doser i klinisk afprøvning, typisk givet ca. 6-8 måneder efter primærvaccination, og firmaerne udforsker boost med original vaccine (Wuhan spike antigen) såvel som opdaterede vacciner (spike antigen fra fx beta og delta varianter). Generelt ses efter boosting et anamnestic respons (dvs. et forstærket immunrespons, neutraliserende titre efter boost er højere end de var efter primærvaccination), og efter boost med original vaccine ses ofte også en forbedret krydsneutralisering af variants of concern (VOCs; fx alfa, beta, delta). Moderna har prøvet både beta og original (Wuhan) vaccine boost i fase 2, og vil baseret på immunologiske data gå videre med den originale (Wuhan) vaccine til boosting; de ser ingen fordel af at anvende den opdaterede beta vaccine til boost på nuværende tidspunkt²⁰.

¹³ <https://www.chip.dk/Research/Studies/ENFORCE/About-ENFORCE>

¹⁴ <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02261-8>

¹⁵ <https://www.science.org/news/2021/08/grim-warning-israel-vaccination-blunts-does-not-defeat-delta>

¹⁶ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1.full.pdf>

¹⁷ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.18.21262237v1.full.pdf>

¹⁸ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2112981>

¹⁹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2112981>

²⁰ præsenteret af firmaerne på WHO webinar den 13 august 2021: WHO COVID-19 vaccines research: Can booster doses contribute to control this pandemic: what research is needed?

Derudover vil der løbende være behov for at sikre vacciner til personer, der ikke i første omgang har taget imod tilbuddet og personer som pga. alder ikke i første omgang har været tilbudt vaccination. For nuværende inviteres børn løbende, efterhånden som de fylder 12 år. Det forventes dertil, at flere vacciner vil blive godkendt til yngre aldersgrupper. Ift. vaccineleverancer bør der derfor tages højde for evt. mulighed for at tilbyde vaccination mod covid-19 til fx 6-11 årige, når godkendelsen foreligger, og hvis der fx ikke er opnået tilstrækkelig epidemikontrol ved vaccination af personer på 12 år og ældre, og/eller hvis der optræder en øget sygelighed eller udtalte smitemønstre hos unge under 12 år.

Beskrivelse af behovet for at vaccinere børn

Comirnaty® er godkendt til 12 år eller ældre, og der er igangværende studier for børn 2-11 år. Der forventes indsendt ansøgning til EMA efteråret 2021.

Spikevax® er godkendt til 12 år (eller ældre, og planlagt studier for børn 6 mdr.-12 år. Der forventes data ultimo 2021.

EMA har på baggrund af evaluering af nye data fra Pfizer/BioNTech besluttet at anbefale, at den betingede godkendelse af selskabets covid-19-vaccine Comirnaty udvides til at gælde unge i aldersgruppen 12-15. I Danmark tilbydes 12-15 årige nu vaccination med både Moderna og Pfizer/BioNTech.

Sundhedsstyrelsen har i forhold til vaccination af børn i alderen 12-15 med Moderna og Pfizer/BioNTech lavet en erfaringsopsamling af studier, som viser resultater af vaccination af børn i denne aldersgruppe²¹. Sundhedsstyrelsen har i august 2021 meldt ud, at danske børn i alderen 12-15 år tilbydes vaccination med både Moderna og Pfizer/BioNTech.

Infektion med coronavirus medfører hos langt de fleste børn og unge ikke alvorlig sygdom (~80%) og er hos mange asymptomatiske (16-19%)²². Nogle børn og unge kan dog udvikle mere alvorlig covid-19, især hvis de har underliggende sygdomme, og/eller komplikationer til covid-19, enten i det akutte sygdomsforløb eller i form af senfølger. Der er i øjeblikket mange studier der sigter på mere robust at fastslå frekvensen af senfølger hos børn da foreløbige studier viser at frekvensen af senfølger (der varer >2 måneder) varierer fra <1% til ~15% af alle smittede børn <16 år.

Infektion med coronavirus kan hos et fåtal af smittede børn (~0.14%) medføre at der udvikles et multisystem inflammatorisk syndrom (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) 2-6 uger efter infektionen²³. MIS-C er ofte alvorligt og 2/3 af børn med MIS-C indlægges på intensiv og nogle dør. I Danmark er der konstateret MIS-C hos 1 ud af ca. 4000 smittede børn²⁴ ²⁵. Størstedelen af de under 16-årige, vil dog ikke have en øget risiko for et alvorligt forløb og formålet med at vaccinere dem vil først og fremmest være at minimere smittespredning og sikre kontrol med covid-19 epidemien.

²¹ https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Notat---Opdatering-vedr_-erfaringer-med-COVID-19-vaccination-af-12-15-aarige

²² <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n385>

²³ <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n385>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129731/>

²⁵ *Acta Paediatrica*. 2021;110:2581-2583.

At vaccinere denne gruppe vil dog beskytte sårbare børn og muliggøre, at disse kan deltage i flere fælles aktiviteter samt sandsynligvis vil sikre en mere stabil skolegang og øget trivsel for gruppen som helhed.

Forebyggelsespotentialer af vaccinerne på befolkningsniveau afhænger bl.a. af den overordnede epidemikontrol, smitterisiko, cirkulerende coronavirusvarianter og sygdomsbyrde på samfundsniveau. Forebyggelsespotentialer afhænger også af vaccinationsdækningen i befolkningen, ligesom det kan spille ind, hvis epidemien ændrer karakter og eksempelvis domineres af (nye) virusvarianter, som medfører en højere smitsomhed, sygelighed eller en anden risikoprofil, f.eks. hos børn og unge. Endelig kan der i vurderingen af coronavirusvacciner til børn og unge indgå særlige samfundshensyn betinget af, at der er tale om en pandemi. Sundhedsstyrelsen finder, at der skal være en særligt høj tærskel for dokumentation af balancen mellem potentiel gevinst og skade, når det gælder en forebyggende behandling til raske børn.

Ranking af kendte VOC med hensyn til risiko for svækkelse af effekten af vaccinerne i danske vaccinationsprogram

Alle nuværende godkendte vacciner, uanset platform (mRNA, adeno virus vektor, protein-baseret), anvender som immunogen spike gen sekvensen (eller proteiner produceret fra den) der stammer fra, eller er nært beslægtet med, den oprindelige Wuhan SARS-CoV-2 virus sekvens. Wuhan sekvensen stammer fra en patient prøve der blev taget i december 2019. SARS-CoV-2 sekvensen blev delt online i videnskabelige fora og på Twitter den 10-11 januar 2020.

Mutationer og rekombinationer i spikeproteinet og andre virale proteiner som potentielt kan give anledning til svigt af vacciner er beskrevet i videnspapir om 'Smitte og Virus-evolution'.

Ligeledes er der siden fremkomsten af den første VOC i september 2020 (B.1.1.7, alfa-varianten, opdaget i november i en prøve taget fra september) fremkommet en stor mængde præklinisk data såvel som nogen klinisk data på området.

Baseret på tilgængeligt data (sekvensdata, in vitro laboratorieforsøg, præklinisk data i dyremodeller, og observationsstudier fra bl.a. Brasilien og Sydafrika) er den nuværende vurdering, at risikoen for meget væsentligt vaccinesvigt er lille for B.1.1.7 (alfavarianten K-variant), lav for B.1.617.2 (deltavarianten), intermediær for P.1 (gammavarianten), og højest for B.1.351 (betavarianten). B.1.1.7+E484K (B.1.1.7-varianten med E484K mutationen) ligger mellem B.1.1.7 og P.1 i de første måneder efter færdiggjort vaccination.

Absolut risiko for at VOC kan svække effekten af vaccinerne i danske vaccinationsprogram

Samlet set vurderes det derfor, at risikoen for, at kendte VOC kan svække effekten af vaccinerne i danske vaccinationsprogram over de næste 2-4 måneder, er lav for de fleste, der er vaccineret inden for de sidste 5-6 måneder. Dog vil ældre og udsatte patientgrupper, der har et dårligere respons på vaccinen generelt, sandsynligvis allerede have behov for boostervaccination inden for de næste 4-6 uger – selv hvis deltavarianten fortsætter med at dominere. Hvorvidt nye virusvarianter, eller yderligere evolution af de nuværende VOCs og/eller VOI/VUI, vil føre til en yderligere nedsættelse af vaccineeffekten er en realistisk mulighed givet de mange voldsomme coronavirusepidemier globalt, også i lande der før har oplevet alvorlige coronavirusepidemier med oprindelige varianter og/eller VOCs, og den igangværende udrulning af vacciner i lande med høje smitetryk.

Andre perspektiver i forhold til de nuværende vacciner og den vaccineinducerede immunitet i den danske befolkning

- Forhold vedr. vaccinationstilslutning, opfattet legitimitet af vaccinationsprogrammet.
- Overvågning af vaccine-induceret immunitet ved opfølgning, internationalt og i DK. Ugentlig analyse af gennembrudsinfektioner fordelt på aldersgrupper og sårbare grupper samt analyseret mht. om gennembrudsinfektionen fører til asymptomatisk infektion, let eller alvorlig coronavirus, eller død.
- Løbende overvågning af vaccineeffektivitet i forskellige alders og risikogrupper i forhold til påvisning af infektion og hospitalsindlæggelse

Fremtidige vacciner

Givet den fortløbende evolution af coronavirus forventes det at de nuværende vacciner er dækkende over for de cirkulerende stammer i hvert fald i de næste 4-6 måneder. Udviklingen i Danmark er dog stærkt afhængig af udviklingen internationalt hvorfor dette skøn er behæftet med stor usikkerhed.

Denne risiko kan håndteres på 3 måder (der fokuseres i det følgende på vacciner, dvs. der ses i det følgende bort fra f.eks. forebyggende behandling og behandling af smittede med monoklonale antistoffer):

1. Hyperimmunisering med nuværende vacciner for at forbedre krydsimmunitet:
 - Eksisterende præ-kliniske data støtter at høje niveauer af eksisterende immunitet forbedrer kryds-neutralisation af nye antigene coronavarianter (dvs. risiko for vaccinesvigt og gennembrudsinfektion med nye coronavarianter er størst for individer som har dårligt vaccine respons)²⁶.
 - Det anses således i øjeblikket for en mulighed, at boostning med samme eller en anden eksisterende vaccine efter afsluttet primærvaccination kan forbedre krydsbeskyttelse imod nye coronavarianter, og dermed nedsætte behovet for opdatering af vacciner.
 - Der foreligger dog endnu ikke kliniske data for denne strategi.
2. Opdatering af eksisterende vacciner:
 - Alle nuværende godkendte vacciner produceres ved hjælp af platform teknologier, der gør det teknisk let at udføre vaccineopdateringer, dvs. udskifte første-generation immunogenet (spikeproteinet fra den oprindelige Wuhan SARS-CoV-2 stamme) med opdateret immunogen (spikeprotein fra den ønskede antigene variant af SARS-CoV-2).
 - Det vides, at flere vaccine-producenter allerede har igangsat opdatering af deres første-generation vacciner baseret på spikeproteinet fra cirkulerende VOCs.

²⁶ <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection>

- De regulatoriske mekanismer for hurtig assessment og godkendelse af sådanne opdaterede vacciner er etableret i EU, baseret på samme regulatoriske mekanismer som allerede anvendes i forbindelse med den årlige opdatering af influenzavacciner.
 - Der har været visse forsyningsudfordringer med førstegenerationsvacciner. Omend dette er uheldigt, så er det ikke ganske uventet, taget i betragtning af den ekstremt korte tid for udvikling af vaccinerne og produktionsmetode. De forsyningsudfordringer ser dog ud til at være - eller blive - formindsket væsentligt i efteråret 2021 og være ubetydelige ved overgangen til 2022.
3. Udvikling af nye vaccintyper som har mindre risiko for svigt overfor nye antigene varianter end de nuværende vaccintyper:
- Som nævnt anvender alle nuværende godkendte vacciner spikeprotein som immunogen, og der er for alle vaccinerne tale om fuld-længde spikeprotein, i trimer form.
 - De nuværende mRNA-vacciner er blandt de mest effektive vacciner, der nogensinde er udviklet (overgås kun af levende, hæmmede vacciner som f.eks. mæslingevaccinen) hvorfor det er tvivlsomt at andre strategier, der kun involverer spikeproteinet, vil øge effektiviteten yderligere.
 - Der forskes også i at indsætte yderligere dele af SARS-CoV-2 i vaccinerne.

Opsummering

- Med den nuværende viden om immunitet og cirkulerede virustyper forventes vaccinerne i programmet at være dækkende i hvert fald 4-6 måneder fra færdiggivning og at den beskyttende effekt i de følgende måneder aftager gradvist. Betydningen af dette for den enkelte vil f.eks. afhænge af hvilken aldersgruppe, man tilhører, da VEE i ældre aldersgrupper generelt er lavere end hos yngre, og at faldet i immunitet hos ældre over tid derfor hurtigere vil nå et kritisk niveau, hvor beskyttelsen mod smitte og alvorlig sygdom ikke længere er effektiv.
- Det er sandsynligt at risikoen for fremkomst af varianter, som giver anledning til vaccinesvigt i fremtiden, kan reduceres/udskydes ved i nutiden at sikre en så høj grad som af immunisering som muligt af den globale population ved hjælp af de nuværende vacciner.
- Forståelsesmæssigt, teknologisk og regulatorisk er vi velrustede til håndtering af evt. nye bølger af smitte med nye, mere alvorlige coronavirusvarianter.
- Baseret på den produktionsudvidelse og erfaring der opnås med de eksisterende vacciner, forventes produktion og udrulning af opdaterede vacciner at kunne foregå mere planmæssigt/forudsigeligt.
- Grundet de meget alvorlige konsekvenser som svigt af effektivitet af de nuværende vacciner vil have (genopblusning af pandemien), er monitorering af fremkomst af nye virusvarianter samt af forekomst af gennembrudsinfektioner og gennembrudssygdom i vaccinerede befolkningsgrupper meget vigtige.

Kommende mutationer i en ny coronavirusvariant kan betyde, at de nuværende vacciner mod coronavirus skal justeres, for fortsat at være effektive mod de cirkulerende virusvarianter. Udvikling af 2. generationsvacciner er således pågående, herunder de lovmæssige og regulatoriske processer, der sikrer, at effektive 2. generationsvacciner kan blive tilgængelige hurtigst muligt.

Anden generationsvacciner vil forventeligt være bygget på den samme vaccineteknologi, som de oprindelige coronavirusvacciner. Forskellen fra de nuværende vacciner vil sandsynligvis ligge i antigen typen af spike proteinet, der anvendes i vaccinen, så det stemmer overens med de virusvarianter, man ønsker, at vaccinen skal beskytte mod, og på sigt, måske også i om fuld-længde spikeprotein eller mindre dele af spikeprotein og/eller andre dele af virus anvendes.

Dette minder om processen for influenzavacciner, hvor virusstammerne i sæsoninfluenzavaccinerne udskiftes, således at vaccinerne beskytter mod de varianter af influenzavirus, der er i omløb i den pågældende sæson. Dog med den forskel, at der i et fremtidigt scenarie vil kunne være covid-19 vacciner på markedet, både mod den originale stamme og mod variantstammerne.

Derudover pågår der løbende forbedring af vaccinerne ift. stabilitet, opbevaring, holdbarhed mv, således at man med tiden forventeligt vil se vacciner mod covid-19 i enkelt ampuller, der skal opbevares ved knap så ekstreme temperaturer. Der arbejdes også på, om vaccinerne kan indgives som næsespray (jævnfør influenzavacciner målrettet børn) eller måske i pilleform.

Vurdering af mulighed for at kombinere vacciner

Godkendelsesgrundlag for nuværende godkendte vacciner baserer sig ikke på vaccinationsregimer, hvor forskellige vaccinerne kombineres.

Viden om kombination af covid-19 vacciner er beskrevet i notat: vaccinationstilbud til personer, der har påbegyndt, men ikke færdiggjort, vaccinationsforløb med Vaxzevria® ([link](#)), endvidere er der en oversigt over post-markedsføringsstudier i relation til kombinationsvaccination fremgår af ECDC guidance ([link](#)).

Grundet sikkerhedssignaler i relation til Vaxzeria har en række lande indskrænket brugen af denne, herunder Danmark, der har taget vaccinen ud af programmet. Forskellige regimer er blevet valgt i forhold til færdigvaccination af personer, der havde modtaget første stik. Danmark og en række andre lande har valgt, at færdigvaccinere med en mRNA-vaccine.

Det er vurderingen, at det er overvejende sandsynligt, at man immunologisk vil være færdigvaccineret efter andet stik med en vaccine, der benytter samme antigen. SSI har i et nyligt offentliggjort studie undersøgt beskyttelsen af et kombineret vaccinationsprogram med covid-19-vaccinen Vaxzevria® fra AstraZeneca som første dosis og en covid-19 mRNA vaccine, dvs. enten Comirnaty® fra Pfizer/BioNTech eller Spikevax® fra Moderna som anden dosis mod SARS-CoV-2 infektion²⁷. Studiet viser, at fra fjorten

²⁷ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.26.21261130v1>

dage efter et kombineret vaccinationsprogram reduceres risikoen for infektion med coronavirus med 88% sammenlignet med uvaccinerede personer²⁸. Dette er sammenligneligt med effektiviteten af to doser Comirnaty® på 90%, som tidligere er blevet vist i et andet dansk studie fra SSI²⁹.

Danske og internationale studier følger kombinationen af vacciner.

Udvikling og godkendelser af covid-19 vacciner

Lægemiddelstyrelsen har løbende adgang til, hvornår man forventer at modtage ansøgning om en markedsføringstilladelse på en coronavirusvaccine. Når færdige datapakker fra ansøgers side er klar, opdaterer EMA timelines, som LMST har adgang til. Pt har Lægemiddelstyrelse kendskab til, at 36 vacciner er under udvikling. Det forventes ikke, at alle disse vaccinekandidater vil indsende en ansøgning om markedsføringstilladelse. Dette vil afhænge af, om resultaterne er positive eller ej. Ud af de 36 er der pt. 15, hvor man endnu ikke ved hvornår forventet ansøgning bliver modtaget. For de øvrige forventer man, at rolling review starter (løbende vurdering inden egentlig ansøgning om markedsføringstilladelse) i 2021 og 2022, hvor af nogle (fem) allerede er i gang med rolling review³⁰. Fra at rolling review går i gang til det foreligger en egentlig godkendelse er sværere at vide, men baseret på tidligere godkendelser, ca.4-6 måneder afhængig af hvor modne data er.

Variantvacciner

EMA har etableret en procedure, der muliggør hurtig godkendelse af vacciner med varianter af allerede godkendte vacciner. Da det forudsættes, at variantvaccinen i store træk bygger på samme fremstillingsteknologier, som den allerede godkendte vaccine, kan variantvaccinen godkendes via en variationsprocedure og kræver ikke en fuld ansøgning om markedsføringstilladelse som ved første godkendelse, da der kun er tale om en ansøgning om ændring til dele af den oprindelige markedsføringstilladelse.

Der er, i EU regi, udarbejdet et Reflection Paper, der beskriver de data for kvalitet, non-klinisk og klinisk, der skal medsendes i forbindelse med ansøgninger om godkendelse af en variantvaccine.³¹ Arbejdet med at uddybe informationen om de nødvendige kvalitetsdata er færdigt og publicering af disse forventes snarest.

I modsætning til influenzavacciner, hvor årlig skift af influenzastammer, allerede følger den ovenfor beskrevne regulatoriske vej, så kan man for coronavirusvacciner godt have både den oprindeligt godkendte coronavirusvaccine, og variantvaccinen, godkendt på samme tid, idet nogle områder i EU primært i teorien kan have smitte med den oprindelige covid-19 vaccine stamme, mens andre lande/områder kan være prædominant smittet med covid-19 variant stammen. For nuværende ser deltavarianten dog ud til at dominere helt eller næsten fuldstændigt i alle EU lande. Fraset dette, følger godkendelse/introduktion af coronavirusvariantvacciner i EU, og dermed Danmark, altså samme regulatoriske proces som allerede er på plads for influenzavariantstammer.

²⁸ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.26.21261130v1>

²⁹ (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257583v1>).

³⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

³¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-protect-protection-against-variant_en.pdf