

Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – så bör det säkras framöver

*Slutbetänkande av Utredningen om
tillgång till vaccin mot covid-19*

Stockholm 2022



STATENS OFFENTLIGA
UTREDNINGAR

SOU 2022:60

SOU och Ds finns på regeringen.se under Rättsliga dokument.

Svara på remiss – hur och varför
Statsrådsberedningen, SB PM 2021:1.

Information för dem som ska svara på remiss finns tillgänglig på regeringen.se/remisser.

Layout: Kommittéservice, Regeringskansliet

Illustration omslag: Mattias Karlén

Tryck och remisshantering: Elanders Sverige AB, Stockholm 2022

ISBN 978-91-525-0496-3 (tryck)

ISBN 978-91-525-0497-0 (pdf)

ISSN 0375-250X

Till statsrådet och chefen för Socialdepartementet

Regeringen beslutade den 20 maj 2020 att en särskild utredare, som ska fungera som nationell samordnare, ska förbereda Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19. Samordnaren ska skapa förutsättningar och utarbeta en handlingsplan för att Sverige ska få tillgång till ett eller flera vaccin i sådan utsträckning att de nationella behoven tillgodoses. Samordnaren ska beakta internationella behov och de processer som pågår i fråga om solidarisk tillgång och rättvis global fördelning. Den 16 juni 2020 beslutade regeringen att från och med den 22 juni 2020 förordna apotekaren Richard Bergström som särskild utredare och nationell samordnare.

Den 3 november 2021 beslutade regeringen om ett tilläggsdirektiv (dir. 2021:106), varigenom uppdraget ändrades och utredningstiden förlängdes. De delar som enligt de ursprungliga direktiven skulle slutredovisas den 28 januari 2022 skulle i stället delredovisas samma datum. Med den delredovisningen avslutades uppdraget i de ursprungliga direktiven.

Som sakkunniga i utredningen förordnade regeringen den 24 juli 2020 departementssekreteraren vid Utbildningsdepartementet Jenny Fernebro, departementssekreteraren vid Näringsdepartementet Pontus Holm, departementsrådet vid Finansdepartementet Jenny Jensen, ämnesrådet vid Finansdepartementet Sverker Lönnerholm, ambassadören för global hälsa vid Utrikesdepartementet Anders Nordström, departementssekreteraren vid Socialdepartementet Nina Viberg och t.f. enhetschefen vid Utrikesdepartementet Torkel Winbladh.

Samtidigt förordnades som experter t.f. enhetschefen vid Folkhälsomyndigheten Sören Andersson, gruppchefen vid Läkemedelsverket Charlotta Bergquist, upphandlingsjuristen vid Upphandlingsmyndigheten Henrik Grönberg, biträdande smittskyddsläkaren i

Region Skåne Per Hagstam, sektionschefen vid Sveriges Kommuner och Regioner Emma Spak, medicinska utredaren vid Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Anna Strömngren, hälso- och sjukvårdsdirektören i Västra Götalands-regionen Ann Söderström, analytikern vid Myndigheten för samhällsskydd och beredskap Maria Wahlberg och biträdande enhetschefen vid Socialstyrelsen Per-Henrik Zingmark.

Den 17 december 2020 entledigades Anders Nordström, Charlotta Bergquist och Anna Strömngren från sina uppdrag. Samma dag förordnades departementssekreteraren vid Utrikesdepartementet Hampus Holmer som sakkunnig samt verksamhetsstrategen vid Läkemedelsverket Charlotte Asker-Hagelberg och chefsfarmaceuten vid Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Niklas Hedberg som experter.

Den 16 mars 2021 entledigades Nina Viberg och Torkel Winbladh från sina uppdrag. Samtidigt förordnades departementssekreteraren vid Finansdepartementet Maria Lyth och departementssekreteraren vid Socialdepartementet Johanna Ringkvist som sakkunniga.

Den 15 juni 2021 entledigades Hampus Holmer från sitt uppdrag. Samtidigt förordnades departementssekreteraren Lotta Segerström vid Utrikesdepartementet som sakkunnig i utredningen.

Den 24 juni 2021 entledigades Ann Söderström från sitt uppdrag. Samtidigt förordnades t.f. hälso- och sjukvårdsdirektören i Västra Götalandsregionen Jan Kilhamn som expert i utredningen.

Den 15 september 2021 entledigades Lotta Segerström från sitt uppdrag och ersattes av Anders Nordström som därmed återkom som sakkunnig.

Från och med den 20 september 2021 entledigades Jenny Fernebro och departementssekreteraren vid Utbildningsdepartementet Katarina Nordqvist förordnades som sakkunnig.

Från och med den 11 oktober 2021 förordnades departementssekreteraren vid Socialdepartementet Erik Claeson som sakkunnig.

Från och med den 24 november 2021 entledigades Johanna Ringkvist från sitt uppdrag.

Från och med den 3 december 2021 entledigades Eric Claeson från sitt uppdrag. Samtidigt förordnades kanslirådet Caroline Nilsson vid Socialdepartementet som sakkunnig i utredningen.

Den 18 juli 2022 entledigades Per-Henrik Zingmark från sitt uppdrag. Samtidigt förordnades Carl-Erik Flodmark, docent i pediatrik och medicinsk sakkunnig vid Socialstyrelsen, som expert i utredningen.

Nationalekonomen Anki Bystedt anställdes som huvudsekreterare från och med den 13 juli 2020. Juristen Tina Chavoshi anställdes som sekreterare från och med den 1 september 2020 och entledigades den 26 juli 2021. Docenten Ingrid Uhnoo anställdes på deltid som sekreterare från och med den 17 maj 2021 till och med den 15 oktober 2021 samt på heltid från och med den 29 november 2021 till och med den 5 december 2021. Juristen Fredrik Robertsson anställdes som sekreterare från och med den 11 augusti 2021. Fredrik Robertsson entledigades från och med den 1 november 2021. Anki Bystedt entledigades från och med den 1 mars 2022. Tova Ganellen anställdes på deltid som sekreterare från och med den 7 mars 2022. Docenten Ingrid Uhnoo anställdes som sekreterare från och med den 4 oktober 2022 till och med den 31 oktober 2022.

Utredningen överlämnade den 28 januari 2022 delbetänkandet Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – framgång genom samarbete och helgardering (SOU 2022:3). Den särskilde utredaren överlämnar härmed sitt andra och sista betänkande *Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – så bör det säkras framöver* (SOU 2022:60).

Uppdraget är därmed slutfört.

Stockholm i november 2022

Richard Bergström

/Tova Ganellen

Innehåll

Förkortningar	11
Utredaren sammanfattar	13
1 Utredningens uppdrag och arbete	15
1.1 Uppdraget.....	15
1.2 Utredningens arbete	15
1.3 Slutbetänkandets struktur och relation till delbetänkandet	16
1.4 Förutsättningar och begränsningar.....	17
2 Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 genom EU-gemensamma upphandlingar	19
2.1 Ansvarsförhållanden i arbetet med vaccin under en pandemi	20
2.1.1 Organiseringen i Sverige	21
2.1.2 Organiseringen på EU-nivå	22
2.1.3 En visualisering av den EU-gemensamma upphandlingsprocessen	28
2.2 Rapporter av intresse för utredningen.....	29
2.3 Lärdomar och framåtblickande	30
3 Vad har hänt med vaccinaftalen sedan delbetänkandets överlämnande?	35
3.1 Tecknade vaccinaftal om köp av vaccin mot covid-19	36
3.1.1 Sanofi Pasteur SA och Glaxosmithkline Biologicals SA (Sanofi/GSK).....	38

3.1.2	Pfizer Inc./BioNTech Manufacturing GmbH (Pfizer/BioNTech)	38
3.1.3	Moderna Switzerland GmbH (Moderna).....	39
3.1.4	Novavax, Inc. (Novavax).....	39
3.1.5	Valneva Austria GmbH (Valneva).....	40
3.1.6	HIPRA Human Health S.L.U. (HIPRA).....	41
3.2	Genomförda leveranser av vaccin mot covid-19 och antalet avtalade doser	41
3.3	Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 under kommande år	44
3.4	Godkännande av vaccin mot covid-19	46
3.4.1	Indikation för vaccin med villkorat marknadsgodkännande	48
3.4.2	Vaccin under löpande granskning	51
3.5	Uppdaterat vaccin mot covid-19	52
3.5.1	Händelseförloppet fram till ett godkännande av uppdaterat vaccin.....	54
4	Delning av vaccin mot covid-19	57
4.1	Global tillgång och efterfrågan på vaccin mot covid-19	57
4.1.1	Strategi för det globala vaccinationsarbetet.....	59
4.1.2	Svenska erfarenheter av donation av vaccin mot covid-19	60
4.1.3	Kassation av vaccin mot covid-19	61
4.2	EU och internationella processer	62
4.2.1	Covid-19 Access Facility – Covax	62
4.2.2	Team Europe	63
4.2.3	COVID-19 Vaccine Delivery Partnership (CoVDP)	64
4.3	Sveriges avyttring av vaccin mot covid-19	65
4.3.1	Sveriges donationer av vaccin mot covid-19.....	66

Bilagor

Bilaga 1	Kommittédirektiv 2020:59	69
Bilaga 2	Kommittédirektiv 2021:106	79
Bilaga 3	Uppdatering av vetenskaplig översikt om utvecklingen av vaccin mot covid-19	83

Förkortningar

ACT	Access to COVID-19 Tools (Accelerator)
CEPI	The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
Covax	COVID-19 Vaccines Global Access
CoVDP	COVID-19 Vaccine Delivery Partnership
EMA	European Medicines Agency
ESI	Emergency Support Instrument
EU	Europeiska unionen
FDA	Food and Drug Administration
JPA	Joint Procurement Agreement
Kommissionen	EU-kommissionen
mRNA	messenger ribonucleic acid
SKR	Sveriges Kommuner och Regioner
TAG-CO-VAC	Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition
VOCs	Variants of concern
WHO	Världshälsoorganisationen

Utredaren sammanfattar

Detta slutbetänkande utgör en komplettering av det mer omfattande delbetänkandet (SOU 2022:3) och fokuserar på vad som har hänt under 2022 samt presenterar bedömningar för framtiden.

Delbetänkandet skrevs efter att merparten svenskar erbjudits och tagit två doser vaccin, vilket vid det tillfället uppfattades som en komplett vaccination («fullvaccinerad»). Det fanns uppgifter redan under sommaren 2021 att en tredje dos skulle bli nödvändig fyra till sex månader efter dos två – oaktad uppkomst av nya virusvarianter – på grund av avtagande antikropps nivåer. Vaccinen ska således ses som tre-dos vaccin och individer är inte längre fullvaccinerade med enbart två doser.

Erfarenheterna från framför allt Israel visade att skyddet mot svår sjukdom och död var fortsatt högt med skyddseffekt på runt 90 procent men inte mot symptomatisk infektion i frånvaro av höga nivåer neutraliserande antikroppar. Det var mot denna bakgrund som kommissionen tecknade avtal om stora volymer för 2022 från Pfizer/BioNTech och Moderna samt för 2023 från Pfizer/BioNTech.

Utöver att säkra volymer för påfyllnadsdoser innehåller de nuvarande avtalen för de två mRNA-vaccinen villkor om produktion i EU/EES och möjlighet att mycket snabbt, inom loppet av några månader, få leveranser av uppdaterat vaccin (variantvaccin) i en volym som räcker till alla vaccinerade medborgare. För vaccinet från Pfizer/BioNTech finns denna möjlighet även för 2023 och med tillräckliga volymer. Utredningen bedömer därför i kapitel tre att det behövs ett avtal för 2023 även med Moderna för att säkerställa leveranssäkerhet och upprätthålla en sund konkurrens. Då det är sannolikt att viruset fortsätter att cirkulera globalt, möjligen med viss säsongvariation (vi hade dock en omikron-våg i norra hemisfären under sommaren 2022), kommer vi att behöva ge påfyllnadsdoser regelbundet, åtminstone till äldre och medicinska riskgrupper. Till detta kommer bered-

skapen att på kort tid uppdatera vaccinen mot muterade virusstammar. I skrivande stund är ett tiotal undervarianter av omikron i cirkulation. Vi beskriver i kapitel tre hur de två mRNA-vaccinen uppdaterades (två gånger) under hösten 2022. De två proteinvaccinen (endast Novavax är godkänt vid tidpunkten för betänkandets överlämnande) är viktiga som komplement för personer som inte kan eller inte vill ta mRNA-vaccin. Kontrakten täcker sannolikt behovet för 2023. Folkhälsomyndigheten har meddelat att man inte kommer att rekommendera användning av vaccinet från Sanofi/GSK.

Vi beskriver i kapitel fyra hur den globala efterfrågan på vaccin sjönk kraftigt runt årsskiftet 2021/22. Ett kort tag såg det ut som att överskotten skulle bli enorma men eftersom länderna under samma period rekommenderade en tredje dos uteblev överskotten till stor del samtidigt som de volymer som beställts för senvåren/sommaren 2022 sköts huvudsakligen fram i avvaktan på uppdaterat vaccin.

Avslutningsvis några tankar och förslag för framtiden. Det unika upplägget med att kommissionen tecknar avtal (förköpsavtal och senare inköpsavtal) på uppdrag av alla EU/EES länder har i princip upphört. Inga nya avtal kan tecknas men arbetet med att förvalta avtalen är omfattande, inte minst att hantera frågan om uppdaterat vaccin. Till detta kommer att volymer hela tiden flyttas mellan länder efter behov och över tid: framflyttning respektive tidigareläggning. Det är en utmaning att förutspå när vaccindoser kan behövas och om de behöver ges till äldre och riskgrupper eller erbjudas hela den vuxna befolkningen. Om inte kommissionen och dess myndighet HERA (Health Emergency Response Authority) får nya direkta inköpsuppdrag får befintliga instrument användas, främst Joint Procurement Agreement, som vi beskriver kort i kapitel två. Vi lämnar även förslag om vad som behöver utredas på EU/EES-nivå, samt på svensk nivå, för att det instrumentet ska bli lika effektivt som kommissionens inköp av vaccin mot covid-19 vad gäller framförhållning, helgardering och riskspridning. Vi måste lära oss från de senaste 2,5 åren – det gick ju rätt bra trots allt. Och det här är inte den sista pandemin.

1 Utredningens uppdrag och arbete

1.1 Uppdraget

Regeringen beslutade den 20 maj 2020 att ge en särskild utredare, som ska fungera som nationell samordnare, i uppdrag att skapa förutsättningar och utarbeta en handlingsplan för att säkerställa Sveriges tillgång till ett eller flera kommande vaccin mot covid-19 som täcker de nationella behoven. Den 16 juni 2020 förordnades Richard Bergström som särskild utredare. Utredning har lämnat två delrapporter, i augusti 2020 och i maj 2021. Utredningen har även lämnat ett betänkande i januari 2022.

Den 3 november 2021 beslutade regeringen att förlänga utredningstiden och ändra uppdraget, varigenom utredningens ursprungliga uppdrag avslutades med överlämningen av delbetänkandet. Den särskilde utredaren fick i stället två huvuduppdrag, dels att fortsatt verka för att säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 bland annat genom EU-gemensamma förhandlingar, dels att identifiera möjligheter till avyttring av vaccin mot covid-19. Enligt tilläggsdirektivet ska uppdraget slutredovisas senast den 30 juni 2023. Den särskilde utredaren bedömde dock att utredningen kunde avslutas redan under hösten 2022. Med denna slutrapportering avslutas därmed uppdraget.

1.2 Utredningens arbete

I utredningsdirektiven anges att utredaren ska föra en nära dialog och löpande stämma av med Folkhälsomyndigheten vad gäller nationellt överskott av vaccin mot covid-19 och möjligheter till avyttring av vaccin mot covid-19. Det anges även att utredaren löpande ska informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om möjligheter att

avyttra vaccin genom vidareförsäljning, vidareförsäljning med prisrabatt eller donation. Utredningen har haft veckovisa schemalagda avstämningsmöten med Socialdepartementet och Folkhälsomyndigheten under 2022. Vid dessa möten har även Utrikesdepartementet och Finansdepartementet deltagit. Tyngdpunkten har vid dessa möten legat på frågor kopplat till vaccinavtalen, leverans av vaccin, nationellt överskott av vaccin samt donationer av vaccin.

I utredningsdirektiven anges även att utredningen vid specifika tillfällen muntligen ska informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om hur uppdraget enligt tilläggsdirektiven fortlöper. Utredningen har därför vid tre tillfällen informerat om arbetets fortlöpande.

Till utredningen finns en brett sammansatt expertgrupp. I denna finns sakkunniga från fem departement inom Regeringskansliet, experter från sex myndigheter samt en expert från Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) och Västra Götalandsregionen. Till utredningen finns även en vetenskaplig referensgrupp som inrättades av den särskilde utredaren i oktober 2020. Den vetenskapliga referensgruppen består utav 21 forskare från tio svenska lärosäten. Under våren och sommaren 2022 har utredningen kallat till tre möten med den vetenskapliga referensgruppen för att diskutera olika frågeställningar kopplat till vaccinarbetet, däribland:

- proteinvaccinets roll i sammansättningen av vaccinportföljen,
- behovet av påfyllnadsdoser,
- synen på uppdaterat vaccin, samt
- den globala efterfrågan på vaccin.

1.3 Slutbetänkandets struktur och relation till delbetänkandet

Delbetänkandet Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – framgång genom samarbete och helgardering (SOU 2022:3) har i betydande utsträckning redogjort för frågor av relevans för denna slutredovisning. Framför allt i fråga om det EU-gemensamma arbetet för att säkra tillgång till vaccin mot covid-19 och arbetet med att hantera överskott av vaccin. Följande slutredovisning tar således vid där delbetänkandet avslutades och kompletterar med uppdaterad infor-

mation om vaccinavtalen och donationer. Därutöver omfattar slutbetänkandet lärdomar från den upphandlingsprocess som kom att utformas på EU-nivå. För en fullständig bild av arbetet som bedrivits med att säkerställa Sveriges tillgång till vaccin bör följande betänkande läsas tillsammans med delbetänkandet.

I delbetänkandet ingick en rapport med fördjupade redogörelser om bland annat vaccinteknologiska plattformar, regulatoriska procedurerna, evidensen för godkännande av vacciner mot covid-19, effektstudier och säkerhetsövervakning efter godkännanden. Rapporten skrevs av Ingrid Uhnoo, docent inom infektionssjukdomar och senior överläkare på Infektionskliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala, på uppdrag av utredningen. Bilagt till slutbetänkandet finns en uppdaterad vetenskaplig översikt. Rapporten är en fördjupad redogörelse kring utvecklingen av vaccin mot covid-19 från januari 2022 till september 2022. Rapporten har återigen skrivits av Ingrid Uhnoo, på uppdrag av utredningen.

1.4 Förutsättningar och begränsningar

Som redogörs för i delbetänkandet (SOU 2022:3) omfattar arbetet med att få tillgång till vaccin mot covid-19 i hög utsträckning förhandlingar och avtal med enskilda företag. EU:s förhandlingar med företagen och eventuella avtal kan omfattas av sekretess enligt till exempel 15 kap. 1 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), OSL. Vissa delar av avtalen har dock offentliggjorts av Europeiska kommissionen (kommissionen) som avtalsslutande part efter överenskommelse med respektive företag. Utredningen har även tagit del av och förmedlat annan ej offentlig information, exempelvis detaljer avseende vaccinleveranser. Uppgifter om vaccinleveranser till Sverige kan omfattas av sekretess enligt till exempel 18 kap. 13 § OSL då det förekommer uppgifter vars röjande kan antas motverka myndighetens eller samhällets förmåga att hantera framtida krisituationer. Även utrikessekretess (15 kap. 1 §) och beredskapssekretess (15 kap. 2 §) kan aktualiseras för leveransavtalen. Detta slutbetänkande måste av nödvändighet begränsas till att innehålla offentliga uppgifter.

2 Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 genom EU-gemensamma upphandlingar

När detta betänkande överlämnas har det gått mer än två och ett halvt år sedan Världshälsoorganisationen (WHO) deklarerade covid-19-utbrottet som en global pandemi.¹ Likaså har det gått närmare två och ett halvt år sedan kommissionen meddelade EU:s strategi för vacciner mot covid-19², avtalet mellan kommissionen och medlemsländerna om kommissionens mandat att teckna förköpsavtal för medlemsstaternas räkning³ och regeringens beslut att ingå i detta avtal⁴. Fram till och med oktober 2022 har EU tecknat avtal med totalt åtta vaccintillverkare.⁵ Av dessa åtta avtal har vaccin från sex olika tillverkare och från fyra skilda teknologiska plattformar godkänts för användning inom EU fram till och med 31 oktober 2022. Av de sex som godkänts har fyra hittills använts i Sverige.⁶ Därtill tillkommer även ett avtal med HIPRA Human Health S.L.U som tecknades genom ett Joint Procurement Agreement (JPA).

I tilläggsdirektivet anges att utredaren fortsatt ska verka för att säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 bland annat genom att fortsätta delta i EU-gemensamma förhandlingar. Utredningen konstaterar att tilläggsdirektivet inte omfattar något nytt uppdrag samtidigt som

¹ WHO (2020-03-11). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

² COM(2020) 245 final av den 17 juni 2020.

³ COM(2020) 4192 final (ANNEX) av den 18 juni 2020.

⁴ Regeringsbeslut 2020-06-22, dnr S2020/05504/FS.

⁵ I den ordning avtal först tecknats: AstraZeneca, Sanofi-GSK, Janssen, Pfizer/BioNTech, CureVac, Moderna, Novavax och Valneva.

⁶ Godkända vaccin: Adenovektorvaccin från AstraZeneca och Janssen, mRNA-vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna, rekombinant proteinvaccin med adjuvans från Novavax samt inaktiverat helvirusvaccin med adjuvans från Valneva. Vaccinet från Janssen och Valneva har inte använts i Sverige.

utredningens delbetänkande i betydande utsträckning har redogjort för dessa processer. Under dessa två och ett halvt år som Sverige har säkrat tillgången till vaccin genom EU-gemensamma upphandlingar har emellertid EU:s mandat att teckna förköpsavtal för medlemsländernas räkning upphört och upphandling av nya avtal (det vill säga utöver de avtal som redan finns) sker därför genom ett JPA-förfarande⁷. Utredningen ser därför att det är hög tid att börja reflektera över arbetet som bedrivits, omhändertar lärdomar och blicka framåt såväl vad gäller organiseringen på EU-nivå som på nationell nivå. Följande kapitel utgör starten på en sådan reflektion.

2.1 Ansvarförhållanden i arbetet med vaccin under en pandemi

Beredskapsplaneringen för en pandemi ska begränsa smittspridningen och minska de negativa konsekvenserna för de som påverkas av pandemin. I händelse av en pandemi är tillgången till vaccin och vaccination en av de viktigaste åtgärderna för att minska allvarlig sjukdom och död i befolkningen. Samtidigt är det osannolikt att det finns vaccin att tillgå i början av en pandemi och det är inte heller givet att ett verksamt vaccin, trots forskning, framgångsrikt utvecklas. Skyddet mot spridning av smittsamma sjukdomar bland människor liksom smittskyddsansvaret regleras huvudsakligen i smittskyddslagen (2004:168).

Ansvarsfördelningen vad gäller att säkerställa tillgången till vaccin under en pandemi skiljer sig från det förfarande som råder under normala förhållanden. I detta kapitel lämnar utredningen en kort beskrivning av organiseringen av ansvarförhållanden i Sverige i fråga om vaccin under en pandemi. Kapitlet beskriver även det EU-gemensamma arbetet med att upphandla vaccin mot covid-19. För en mer utförlig beskrivning av det EU-gemensamma arbetet hänvisar utredningen till delbetänkandet (SOU 2022:3).

⁷ COM(2014) 2258 final av den 10 april 2014.

2.1.1 Organiseringen i Sverige

Regeringen har en strategisk roll vid krishantering på nationell nivå. Inom Regeringskansliet och de statliga myndigheterna ligger ansvarsprincipen till grund för arbetet vid kriser, precis som för övriga delar av samhället. Detta innebär att det inom Regeringskansliet är det departement som ansvarar för en viss sakfråga under normala förhållanden som även ansvarar för frågan vid en kris. Under covid-19-pandemin har Socialdepartementet hanterat frågan om vaccin.

Folkhälsomyndigheten har samordningsansvaret för smittskyddsområdet enligt 1 kap. 7 § smittskyddslagen (2004:168). I 2017 års budgetproposition gav regeringen Folkhälsomyndigheten i uppdrag att säkerställa tillgången till vaccin vid en influensapandemi.⁸ I budgetpropositionen anges att Folkhälsomyndigheten därför kommer att få en ökad kostnad på 3,5 miljoner kronor för att hantera avtal och förberedande åtgärder för att kunna ta emot vaccin vid en influensapandemi. Därtill anges att staten tar på sig ansvar för att köpa in vaccin vid en pandemi. Som en följd av det ansvaret beräknade staten att det kommer att medföra en kostnad motsvarande 55,5 miljoner kronor per år. Anslag 1:1 *Kommunalekonomisk utjämning* föreslogs därför minska med 59 miljoner kronor 2017 och beräknades minska med motsvarande belopp 2018 och framåt. Av dessa medel överfördes 3,5 miljoner kronor 2017 och framåt från anslaget 1:1 *Kommunalekonomisk utjämning* till anslaget 2:2 *Insatser för vaccinberedskap* inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg.⁹ Folkhälsomyndigheten har avtal med vaccintillverkaren Seqirus om ett prototypvaccin som i händelse av en pandemi ger staten möjlighet att köpa vaccin upp till den volym som reserverats enligt avtalet. Avtalet gäller enbart för influensavirus som orsakar pandemi och beslutet om att köpa vaccin fattas först när WHO har deklarerat pandemi.¹⁰

I kommittédirektiven till utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap anges att utredningen ska lämna förslag på lagreglering av statens ansvar vad gäller försörjning och finansiering av vacciner vid

⁸ Budgetpropositionen för 2017 – Förslag till statens budget för 2017, finansplan och skattefrågor (prop. 2016/17:1), utgiftsområde 25, s. 42.

⁹ Budgetpropositionen för 2017 – Förslag till statens budget för 2017, finansplan och skattefrågor (prop. 2016/17:1), utgiftsområde 25, s. 42.

¹⁰ Folkhälsomyndigheten (2020-05-18). *Sverige garanterat vaccin vid influensapandemi*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/sverige-garanterat-vaccin-vid-en-influensapandemi/>.

influensapandemier.¹¹ Utredningen lämnar i sitt slutbetänkande (SOU 2022:6) ett förslag om att en ny bestämmelse i smittskyddslagen, 7 kap. 4 b §, införs som anger att staten ansvarar för inköp av vaccin som används vid en pandemi samt för kostnaderna för sådana köp. Förslaget, som har remissbehandlats, omfattar således en rättslig reglering för kostnaderna vid inköp av vaccin oberoende av om det är en influensapandemi eller andra pandemier. Enligt utredningen är anledningen till detta att samma skäl gör sig gällande för att staten bör ansvara för kostnaderna för inköp av vaccin oavsett vilken sorts pandemi det är frågan om.¹²

Under covid-19-pandemin har regeringen tagit ansvar för kostnaden av inköp av vaccin mot covid-19. För information om hur finansieringen har hanterats inom ramen för den svenska budgetprocessen samt beslut som har fattats för att dimensionera den svenska finansieringen hänvisar utredningen till delbetänkandet (SOU 2022:3) avsnitt 5.8 *Finansiering av vaccin mot covid-19*.

Regionernas ansvar under covid-19-pandemin har bland annat centrerats kring att planera och genomföra vaccinationer i enlighet med Folkhälsomyndighetens rekommendationer. I överenskommelser med Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) har staten även avsatt medel för regionernas arbete, däribland att ersätta regionerna med ett schablonbelopp per given dos vaccin.¹³

2.1.2 Organiseringen på EU-nivå

Tillgången till vaccin har för Sveriges del hanterats inom ramen för EU-gemensamma upphandlingar. Redan innan covid-19-pandemin utbröt fanns ett särskilt system för centraliserad upphandling på EU-nivå, så kallad JPA.¹⁴

I april 2020 noterade rådet att de befintliga unionsinstrumenten inte motsvarade de insatser som krävdes för att effektivt hantera pandemin. I en särskild rapport från Europeiska revisionsrätten lyfts två anledningar till att ett system saknades för att upphandla vaccin som ännu inte var utvecklade och godkända. För det första tillät inte reglerna

¹¹ Kommittédirektiv (Dir. 2018:77), *Hälso- och sjukvårdens beredskap och förmåga inför och vid allvarliga händelser i fredstid och höjd beredskap*, s. 38.

¹² SOU 2022:6, *Hälso- och sjukvårdens beredskap – struktur för ökad förmåga*, del 2 s. 791–793.

¹³ Överenskommelse om genomförande av vaccinering mot covid-19, 2021, s. 11.

¹⁴ COM(2014) 2258 final av den 10 april 2014.

för krisstöd inom unionen kommissionen att köpa in vacciner på medlemsstaternas vägnar. För det andra hade beslutet om gemensam upphandling av medicinska motåtgärder konstruerats som ett beredskapsinstrument och inte som ett verktyg att använda under en kris, varför det inte fanns utrymme för den flexibilitet och snabbhet som krävdes under covid-19-pandemin.¹⁵

I en ändring av rådets förordning om krisstöd inom unionen i april 2020 gavs kommissionen för första gången möjlighet att upphandla och förhandla fram avtal för medlemsstaternas räkning.¹⁶ I juni 2020 presenterades därtill ett antal avgörande beslut för den EU-gemensamma upphandlingen av vaccin mot covid-19. Dels meddelade kommissionen EU:s strategi om vacciner mot covid-19 och skälen till att ha en centraliserad upphandlingsprocess,¹⁷ dels upprättades ett avtal mellan kommissionen och medlemsstaterna i vilket kommissionen gavs ett mandat att ansvara för upphandlingsprocessen och teckna förköpsavtal på deltagande medlemsstaters vägnar¹⁸. Resultatet blev att en ny upphandlingsstruktur för vaccin mot covid-19 utformades.

Nedanför ges en kortfattad beskrivning av arbetet som bedrivits för att säkerställa tillgången till vaccin mot covid-19. Kommissionens befogenhet att på medlemmarnas vägnar sluta förhandsavtal med vaccintillverkare gäller under två år, det vill säga från juni 2020 till juni 2022. Kommissionens legala mandat att förvalta och hantera befintliga avtal gäller fortsättningsvis. Från och med juni 2022 hanteras nya vaccinavtal inom ramen för JPA. En mer detaljerad beskrivning av JPA presenteras därför lite längre fram i kapitlet.

Ett nytt EU-gemensamt upphandlingssystem växte fram

Som utredningen beskriver i delbetänkandet (SOU 2022:3) meddelade Sveriges regering den 22 juni 2020 sin avsikt att ingå avtal med kommissionen om EU-gemensamma upphandlingar för att säkra tillgång till vaccin. Avtalet innebär att kommissionen kan teckna förköps-

¹⁵ Europeiska revisionsrätten (2022). *EU:s upphandling av covid-19-vaccin: efter utmaningar i inledningskedet säkerades tillräckliga doser men processens prestation bedömdes inte tillräckligt*. Särskild rapport 19/2022.

¹⁶ Rådets förordning (EU) 2020/521 av den 14 april 2020 om aktivering av krisstöd enligt förordning (EU) 2016/369 och om ändring av dess bestämmelser med hänsyn till covid-19 utbrottet, den 15 april 2020.

¹⁷ COM(2020) 245 final av 17 juni 2020.

¹⁸ COM(2020) 4192 final av den 18 juni 2020.

avtal med flera olika vaccinutvecklare för Sveriges räkning. Enligt artikel 1 i avtalet har kommissionen befogenhet att på medlemsstaternas vägnar sluta förköpsavtal, så kallad Advance Purchase Agreement (APA), med vaccintillverkare i syfte att upphandla vaccin för att på EU-nivå bekämpa covid-19-pandemin. Enligt artikel 4 i samma avtal kan kommissionen sluta förhandsavtal som innebär en skyldighet för medlemsstaterna att förvärva vaccindoser. Om en medlemsstat inte vill omfattas av ett sådant förhandsavtal ska medlemsstaten meddela kommissionen detta inom fem arbetsdagar från det att kommissionen meddelat att den har för avsikt att ingå förhandsavtal. För Sveriges del har detta inneburit att regeringen fattat beslut om varje enskilt avtal.

Upphandlingsprocessen leds av en styrgrupp som består av en ledamot per medlemsland. Ordförandeskapet för styrgruppen ska enligt avtalet delas mellan kommissionen och en medlemsstat. Styrgruppens huvudsakliga uppgift är att övervaka förhandlingarna och validera avtalen innan de undertecknas. Enligt avtalet ska en grupp experter från sex medlemsstater arbeta tillsammans med kommissionen i en förhandlingsgrupp (joint negotiation team) för att driva avtalsarbetet. Regeringen beslutade den 23 juli 2020 att förordna Richard Bergström att tills vidare representera Sverige i styrelsen för de EU-gemensamma upphandlingarna. Richard Bergström har även av kommissionen och styrgruppen utsetts att vara en av de experter som ingår i förhandlingsgruppen.

I arbetet med att säkra tillgången till vaccin har styrgruppen och förhandlingsgruppen väglett av begreppen helgardering, riskspridning samt rättvis och samtidig tillgång. Styrgruppen enades tidigt i processen om en strategi som innebar att man skulle sträva efter riskspridning i avtalsportföljen. Riskspridning i avtalsportföljen avser tillgången till olika vaccinteknologier och verkningsmekanismer i syfte att maximera möjligheten att få tillgång till ett eller flera säkra och effektiva vaccin. Portföljen skulle därför innehålla minst två, helst tre, vaccin från respektive vaccinteknologisk plattform. I utredningens delbetänkande (SOU 2022:3) konstaterades att strategin om en spridning mellan skilda teknologiska plattformar var viktig eftersom olika risker och utmaningar som förknippas med vaccinutveckling därmed kunde spridas. Utredningen resonerade även i delbetänkandet kring Sveriges möjligheter att på egen hand tidigt sluta förköpsavtal med lika många företag som genom EU-gemensamma upphandlingar. Mot

bakgrund av resonemangen i avsnitt 2.1 *Förutsättningar för tillgång till vaccin mot covid-19* gjorde utredningen följande bedömning:

[...] att Sveriges deltagande i den EU-gemensamma upphandlingen varit en avgörande förutsättning för att Sverige fått tillgång till vaccin mot covid-19 för att tillgodose de nationella behoven i den utsträckning som nu skett. Ingenting tyder enligt utredningens bedömning på att Sverige skulle lyckats lika bra genom att inte delta i det EU-gemensamma avtalsarbetet, givet en global pandemi och hälsokris där många länder samtidigt efterfrågar vaccin.

Det är inte osannolikt att samma resonemang även gäller för andra mindre länder som genom den EU-gemensamma upphandling fått tillgång till vaccin under samma förutsättningar som resterande länder. Till detta kan även tilläggas att utgångspunkten för fördelning av doser har skett utifrån ländernas befolkningens mängd (pro rata). Fördelningen av doser har dock under tidens gång fördelats om mellan medlemsländerna beroende på olika nationella behov. En justerad struktur för allokeringar som beaktar trolig vaccinationsgrad och vaccinationsvilja kan därför potentiellt vara att föredra framöver.

Joint Procurement Agreement (JPA)

I artikel 5.1 i Europaparlamentets och rådets beslut 1082/2013/EU om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa anges att unionens institutioner och de medlemsstater som så önskar kan genomföra ett gemensamt upphandlingsförfarande för att på förhand köpa in medicinska motåtgärder mot allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa.¹⁹ Allvarligt gränsöverskridande hot mot människors hälsa definieras på följande sätt:

[...] en livshotande eller i andra avseenden allvarlig fara för hälsan av biologiskt eller kemiskt ursprung, av miljöursprung eller av okänt ursprung som sprids eller medför en betydande risk för spridning över medlemsstaternas nationella gränser, som kan kräva samordning på unionsnivå för att säkerställa en hög hälsoskyddsnivå för människor.²⁰

¹⁹ Europaparlamentets och rådets beslut nr 1082/2013/EU om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 2119/98/EG, EUT L 293, 5.11.2013, s. 1–15.

²⁰ Europaparlamentets och rådets beslut nr 1082/2013/EU om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 2119/98/EG, EUT L 293, 5.11.2013, s. 7.

Beslutet om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa gav den legala basen för att förhandla fram ett JPA-ramverk. Det färdiga JPA-ramverket godkändes av kommissionen i april 2014²¹ och trädde i kraft i juni 2014 när 14 medlemsländer undertecknade avtalet. Ett flertal länder undertecknade även avtalet i covid-19-pandemins inledning, däribland Sverige som anslöt den 28 februari 2020.²²

Det angivna syftet med JPA är att säkerställa en rättvis tillgång till medicinska motåtgärder, och till rimliga priser, för länder inom EU. Med medicinska motåtgärder avses läkemedel, medicintekniska produkter men även andra varor och tjänster som är nödvändiga för att hantera allvarliga gränsöverskridande hälsohot. JPA-avtalet innehåller bestämmelser för organisering av upphandlingar, närmare bestämt:

- de praktiska arrangemangen för upphandlingen,
- beslutsprocessen när det gäller val av förfarande, samt
- bedömningen av anbud och tilldelning av kontrakt.

I avtalet betonas frivillighet för medlemsländerna, såväl när det kommer till att underteckna JPA som att delta i EU-gemensamma upphandlingar. Beslutet att delta i en EU-gemensam upphandling genom JPA hindrar inte medlemsländerna att parallellt genomföra nationella upphandlingar av samma produkt. Deltagande medlemsländer är även berättigade att när som helst dra sig ur ett JPA-förfarande. Processen för en gemensam upphandling kan påbörjas när åtminstone fyra medlemsstater och kommissionen röstar för och deltar i den gemensamma upphandlingen. Inom en rimlig tidsfrist ges även övriga medlemsländer möjlighet att anmäla sitt intresse för att delta i den specifika upphandlingen. Om ett medlemsland har anmält intresse av att delta ska landet även meddela sitt uppskattade behov till kommissionen. När ett ramavtal väl finns på plats kan det deltagande landet göra avrop.

JPA styrs och organiseras av två styrkommittéer. Den ena styrkommittén, så kallad Joint Procurement Agreement Steering Committee (JPASC), består av representanter från samtliga medlemsländer som

²¹ COM(2014) 2258 final av den 10 april 2014.

²² Regeringen (2020.02.28). *Sverige undertecknar EU-avtalet Joint Procurement Agreement*. www.regeringen.se/pressmeddelanden/2020/02/sverige-undertecknar-eu-avtalet-joint-procurement-agreement/.

undertecknat avtalet och ansvarar för administrativa frågor. Den andra styrkommittén, så kallad Specific Procurement Procedure Steering Committee (SPPSC), består av representanter från medlemsländer som deltar i en specifik upphandling och hanterar därför frågor relaterat till upphandlingen. JPA-ramverket fastställer även ansvarsfördelningen mellan deltagande medlemsländer och kommissionen.

Under covid-19-pandemin har JPA använts vid upphandling av bland annat personlig skyddsutrustning, ventilatorer och olika IVA-läkemedel. Den 5 mars 2020 gav regeringen Socialstyrelsen i uppdrag att representera Sverige i styrgruppen för den EU-gemensamma upphandlingen av skyddsutrustning som utförs enligt JPA²³. Den 25 mars 2020 gav regeringen även Socialstyrelsen i uppdrag att vid behov ta initiativ till att på nationell nivå säkra tillgången till sådana läkemedel som kan användas i vården av patienter som insjuknat i covid-19. I detta låg även ansvaret att genomföra eller, om möjligt, samordna inköp samt förbereda och vid behov fatta beslut om fördelning mellan huvudmännen.²⁴ Det kan tilläggas att sedan december 2020 har Socialstyrelsen haft i uppdrag att vara nationell representant i JPA vad gäller upphandling av läkemedel mot covid-19. Enligt uppdraget genomför Socialstyrelsen inköp av dessa läkemedel under förutsättning att svensk hälso- och sjukvård signalerar ett behov av dem och upphandling inte är möjlig genom ordinarie upphandlingsstruktur.²⁵ Regeringsuppdraget omfattar nu de läkemedel som kan användas i slutenvård av patienter som insjuknat i covid-19.²⁶ Utredningen har informerats om att bedömningen av det nationella behovet av läkemedel mot covid-19 inhämtas från olika källor, däribland Läkemedelskansliet på Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Fyrlän. Fyrlän består av regionerna Skåne, Stockholm, Västra Götaland och Östergötland som har fått i uppdrag från övriga regioner att köpa in de läkemedel som är kritiska i behandlingen av covid-19-patienter.

Vad gäller EU-gemensamma upphandlingar av vaccin mot covid-19 har JPA-instrumentet fram till och med 31 oktober 2022 enbart använts för det proteinbaserade boostervaccinet HIPRA från tillverkaren HIPRA Human Health S.L.U. Den 26 juli 2022 meddelade regeringen

²³ S2020/01233/FS (delvis).

²⁴ S2020/02443/FS (delvis).

²⁵ Regeringskansliet (2021-11-05). *Förlängt uppdrag till Socialstyrelsen om inköp av läkemedel mot covid-19*. <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/11/forlangt-uppdrag-till-socialstyrelsen-om-inkop-av-lakemedel-mot-covid-19/>.

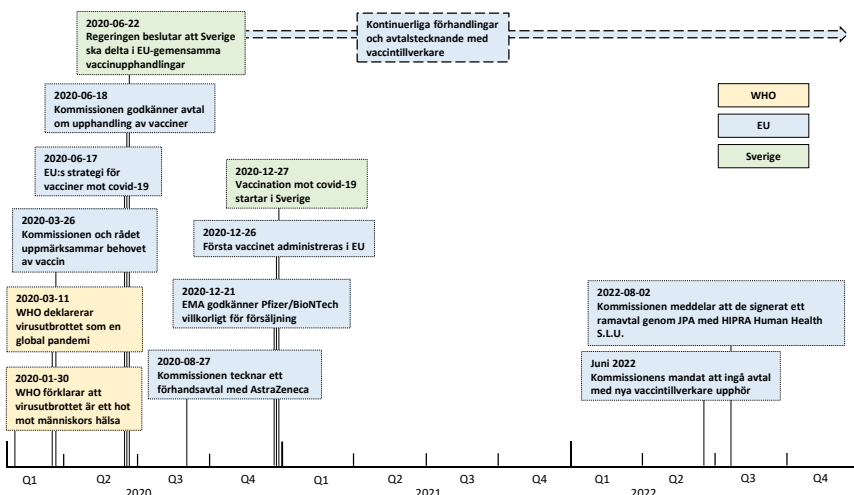
²⁶ Socialstyrelsen (2022-10-17). *Läkemedelskansliet*. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/organisation/rad-och-namnder/lakemedelskansliet/>.

sitt beslut att delta i den EU-gemensamma upphandlingen. Richard Bergström representerar Sverige i styrkommittén (SPPSC).

2.1.3 En visualisering av den EU-gemensamma upphandlingsprocessen

Figur 2.1 Tidslinje över centrala händelser kopplat till EU-gemensamma upphandlingar av vaccin mot covid-19

Fr.o.m. januari 2020 t.o.m. augusti 2022



Källa: kommissionens webbplats samt SOU 2022:3.

I ovanstående tidslinje illustreras översiktligt processen från att WHO förklarar virusutbrottet av covid-19 som ett hot mot människors hälsa till var vi befinner oss vid tidpunkten för slutbetänkandets överlämnande. Däribland inkluderas avtalet mellan kommissionen och medlemsländerna om kommissionens mandat att teckna förköpsavtal, regeringens beslut att ingå i detta avtal, när första vaccinet administreras i EU och tidpunkten för när kommissionens mandat att ingå avtal med nya vaccintillverkare upphör. Sedan sommaren 2020 har kontinuerliga förhandlingar och dialoger hållits med vaccinföretagen såväl vad gäller att teckna nya avtal som att justera befintliga avtal. Mer information om vaccinavtalen ges i kapitel 3 *Vad har hänt med vaccinavtalen sedan delbetänkandets överlämnande?*

2.2 Rapporter av intresse för utredningen

Som svar på en begäran från Europeiska rådet presenterade kommissionen den 15 juni 2021 *De första lärdomarna från covid-19-pandemin*. Däri konstateras bland annat att strategin för att utveckla, upphandla och producera vacciner var ett avgörande steg för att tillsammans bekämpa pandemin. Utan EU-gemensamma upphandlingar hade medlemsländerna i stället riskerat att behöva konkurrera med varandra om färre doser från färre producenter. Samtidigt poängterar kommissionen att insatsområdet bör bedömas vidare.²⁷

I en särskild rapport från Europeiska revisionsrätten som offentliggjordes den 12 september 2022 granskas EU:s upphandling av covid-19-vaccin och huruvida processen sköttes på ett ändamålsenligt sätt. I rapporten dras bland annat slutsatsen att strategin om riskspridning mellan olika vaccintillverkare och tekniker gjorde att EU lyckades upphandla de vaccin som behövdes. Det fanns dock vissa utmaningar kopplat till vaccinleveranser under första halvåret 2021 samtidigt som de flesta avtalen inte innehöll några specifika bestämmelser för att hantera detta. Utifrån granskningsresultatet rekommenderar Europeiska revisionsrätten att kommissionen:

tar fram riktlinjer för upphandling vid pandemier och/eller lärdomar av pandemin för framtida förhandlingsgrupper,

gör en riskbedömning av EU:s upphandlingsstrategi och föreslår lämpliga åtgärder,

genomför övningar för att testa alla delar av sin uppdaterade ram för upphandling vid pandemier, inklusive insamling av information och under rättelser, för att identifiera eventuella brister och förbättringsområden, och offentliggör resultaten.²⁸

I kommissionens svar på europeiska revisionsrättens särskilda rapport framgår det att kommissionen godtar samtliga rekommendationer.²⁹

²⁷ Meddelande från Kommissionen till Europaparlamentet, Europeiska rådet, Rådet, Europeiska ekonomiska och sociala kommittén samt regionkommittén – De första lärdomarna från covid-19-pandemin, COM(2021) 380 final av den 15 juni 2021.

²⁸ Europeiska revisionsrätten (2022). *EU:s upphandling av covid-19-vaccin: efter utmaningar i inledningskedet säkerades tillräckliga doser men processens prestation bedömdes inte tillräckligt*. Särskild rapport 19/2022, s. 5.

²⁹ Europeiska kommissionen (2022). *Europeiska kommissionens svar på Europeiska revisionsrättens särskilda rapport. EU:s upphandling av covid-19-vaccin: efter utmaningar i inledningskedet säkerades tillräckliga doser men processens prestation bedömdes inte tillräckligt*.

2.3 Lärdomar och framåtblickande

Utredningens bedömning: JPA-instrumentet som finns till förfogande för EU-gemensamma upphandlingar är i dagsläget inte tillräcklig för att hantera framtida pandemier och allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa. Utredningen bedömer att det finns ett behov av att utreda hur man inför nästa folkhälsot hot bör organisera upphandlingsprocessen, vilket instrument som är lämpligast att använda och hur detta instrument uppnår sitt syfte på bästa sätt. Utgångspunkten bör fortsatt vara att sträva efter riskspredning i vaccinportföljen, liksom för antivirala läkemedel, helgardering samt rättvis och samtidig tillgång till vaccin och läkemedel i hela EU.

Utredningen bedömer därför att Sverige, särskilt under Sveriges ordförandeskap av rådet första halvåret 2023, bör verka för att EU-kommissionen får i uppdrag att utreda olika instruments lämplighet där tonvikt läggs på risktagande, helgardering samt rättvis och samtidig tillgång. Utredningen bör omhänderta lärdomar från EU-gemensamma upphandlingar och jämföra olika upphandlingsförfaranden för att identifiera bästa struktur och tillvägagångsätt.

Parallellt med ett sådant uppdrag bör Sverige utreda hur olika aktörer på nationell nivå organiseras på bästa sätt inom nuvarande system med JPA. En sådan utredning bör bevaka ett eventuellt uppdrag till kommissionen och vid behov anpassa förslagen utifrån kommissionens slutsatser. Därtill bör en sådan utredning även analysera hur begrepp som försäkring mot framtida hälsohot kan budgeteras samt att de organisationer och personer som är ansvariga (på nationell eller regional nivå) har nödvändiga instruktioner för helgardering och riskspredning.

I ovanstående avsnitt har utredningen redogjort för ansvarsförhållanden i Sverige i fråga om pandemivaccin samt den EU-gemensamma upphandlingen av vaccin mot covid-19. Redogörelsen tillsammans med den särskilde utredarens erfarenheter av att delta i styrgruppen och förhandlingsgruppen utgör grunden för utredningens bedömning. Samtidigt bör det noteras att JPA enbart har använts för upphandling av ett enstaka vaccinavtal. Erfarenheterna av JPA vad gäller att säkra tillgången till vaccin är således begränsad. Utredningens bedömning utgår därför från hur JPA-avtalet är konstruerat och hur

det har använts för läkemedel mot covid-19 (antivirala läkemedel och monoklonala antikroppar).

Inledningsvis vill utredningen uppmärksamma att det eventuellt finns särskilda utmaningar med hur JPA-ramverket är konstruerat. JPA är i grunden ett frivilligt åtagande för gemensam upphandling inom EU. Detta innebär att det är upp till EU:s medlemsstater att själva besluta om de vill delta i en JPA och det är även tillåtet för deltagande medlemsstater att organisera parallella bilaterala förhandlingar om upphandling av samma produkt. Sammantaget kan detta begränsa JPA eftersom det kan vara svårt att säkerställa deltagande medlemsländers kontinuerliga åtagande. Framför allt kan detta inverka på mindre länders möjlighet att säkerställa tillgången till medicinska produkter då de sannolikt inte har samma möjligheter som större länder att ingå fördelaktiga bilaterala avtal givet en pandemi och hälsokris där det råder hög konkurrens om begränsade antal produkter. Därtill har EU inte avsatt särskilda medel för JPA utan förfarandet är beroende av deltagande medlemsstaters finansiella åtaganden. En stabil finansiering för att upprätthålla instrumentet är därför inte heller garanterad.

I enlighet med Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskaps (S 2018:09) bedömning ser denna utredning att JPA kan vara ett effektivt verktyg såväl när det gäller förberedande åtgärder inför kriser som vid gemensamma upphandlingar av nya produkter som blir aktuella under en kris.³⁰ Samtidigt bedömer denna utredning att det finns ett antal centrala aspekter som behöver utredas innan JPA till fullo kan utnyttjas som ett effektivt instrument för gemensam upphandling av nya produkter vid en framtida kris. Dessa aspekter, som i högsta grad är sammankopplade, har identifierats utifrån arbetet som bedrivits med att upphandla covid-19-vaccin.

För det första agerade kommissionen innan tydliga vetenskapliga uppgifter fanns tillgängliga om hur verksamma och säkra vaccinerna var. På grund av detta var det viktigt att sprida risker och utmaningar mellan olika teknologiska plattformar och genom att ha avtal med flera vaccintillverkare inom respektive plattform. Sådana utmaningar och risker redogörs för i delbetänkandet (SOU 2022:3), däribland bristande leveranser från såväl AstraZeneca som Janssen under första halvåret 2021 eller vid situationer som när CureVac valde att dra tillbaka sin ansökan till EMA om ett marknadsgodkännande. Utredningen har dock blivit informerade om att sådana upphandlingar kan

³⁰ SOU 2021:19 *En stärkt försörjningsberedskap för hälso- och sjukvården*. Del 2, s. 762.

vara svåra att genomföra i Sverige till följd av krav på kvalitet och medicinska kriterier i lagen om offentlig upphandling (2016:1145). Vid upphandling av vaccin mot covid-19 har kliniska studier och godkännandeprocessen hanterats parallellt. Initialt tecknade kommissionen förköpsavtal med vaccintillverkare vilket innebar att kliniska prövningar fortfarande pågick. Framtida leveranser av vaccin var därför avhängigt att EMA rekommenderade och kommissionen godkände vaccinkandidaten. Hur upphandlingsprocessen förhöll sig till kvalitet och medicinska kriterier kan med fördel utredas mer grundligt, förslagsvis av kommissionen i samband med en utredning om olika upphandlingsinstruments lämplighet.

För det andra understryker utredningen vikten av att ha en tydlig finansiering på plats för att kunna stödja företagens initiala kostnader och därmed satsa på riskspridning mellan olika teknologiska plattformar. Förköpsavtal med företag om vaccin mot covid-19 kom exempelvis att delvis finansieras genom krisstödsinstrumentet ESI. På så vis fick vaccinföretagen ekonomiska förutsättningar för att skyndsamt utveckla och utöka produktionskapaciteten av vaccin som ännu inte fanns. Detta innebär naturligtvis ett finansiellt risktagande eftersom det inte på förhand var givet vilket eller vilka vaccin som i slutändan skulle bli godkända. Samtidigt var det ett nödvändigt risktagande för att kunna erhålla ett eller flera verksamma och säkra vaccin. Utredningen uppmanar därför att vidare utreda hur en finansiell försäkring mot allvarliga gränsöverskridande hälsohot kan budgeteras för att snabbt kunna mobilisera adekvata resurser. Detta är särskilt viktigt i en situation då EU-medel inte finns tillgängliga. För Sveriges del innefattar detta bland annat tydliga ansvarsförhållanden mellan förvaltningspolitiska nivåer och att undersöka huruvida berörda aktörer har konkreta budgetramar som är i paritet med krisens storlek för att kunna satsa på ett flertal nya medicinska produkter som blir aktuella under en kris.

För det tredje och sista vill utredningen lyfta svårigheten i att bedöma det nationella behovet av en produkt som ännu inte finns och där det sannolikt saknas evidens liksom kliniska studier. En bedömning som blir desto svårare när det saknas erfarenhet kring sådana upphandlingar. Logiken kring helgardering och riskspridning, vad utredningen erfar, är inte en naturlig del av ett JPA-förfarande. I ett JPA-förfarande är ramavtalet föremål för medlemsländernas egna bedömningar av det nationella behovet, som i Sverige bland annat utgår från regionernas

bedömningar. Som exempel kan nämnas att det under hösten 2022 förekommit en diskussion om att den nationella uppskattningen av behovet av covid-läkemedlet Paxlovid, där Sverige förvisso valde att ingå ett eget bilateralt avtal, inte är tillräcklig för att tillgodose de faktiska och kommande behoven³¹. Utredningen ser därför att Sverige bör utreda vilken sammansättning av kompetenser och färdigheter som bör representeras inom ramen för upphandlingar av nya medicinska produkter. Det bör även utredas om berörda aktörer har rätt instruktioner för att kunna upphandla nya medicinska produkter, och, om inte, hur instruktioner kan utformas för att möjliggöra upphandlingar utifrån ett perspektiv av helgardering och riskspridning. I sammanhanget vill utredningen även belysa en problematik som framkommit vad gäller gränsdragningen mellan vaccin och terapi. Utredningen har nämligen uppmärksammat att det finns gråzoner i lagstiftningen som kan få en negativ påverkan på användningen av terapier även om de redan har upphandlats. Monoklonala antikroppar (som är syntetiska antikroppar med liknande effekt som de antikroppar som kroppen producerar efter vaccination) är klassificerade som läkemedel även om de sätts in i profylaktiskt syfte, exempelvis efter ett utbrott på ett särskilt boende för äldre. På samma sätt bör antivirala läkemedel, såsom covid-läkemedlet Paxlovid, sättas in innan patienten hamnar på sjukhus. Båda dessa exempel visar på gråzonen mellan vaccin och terapi, det vill säga läkemedel som kan användas som om de vore vaccin för att förebygga svår sjukdom och död. En framtida utredning bör därför även omfatta problematiken kring gråzonen mellan vaccin och terapi, exempelvis huruvida högkostnadsskyddet och därmed subvention och expedition på apotek omfattar ”pre-exposure” och ”post-exposure” profylax. Vidare bör även begrepp som vaccination och immunisering utredas för att undersöka om immunisering från ett legalt perspektiv möjligen är ett lämpligare begrepp för att mer brett täcka in olika läkemedelsgrupper som kan vara avgörande för att hantera en pandemi.

³¹ Socialstyrelsen (2022-10-03). *De 21 forskarna lägger skulden på fel aktörer*. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/debattartiklar/de-21-forskarna-lagger-skulden-pa-fel-aktorer/>.

3 Vad har hänt med vaccinavtalen sedan delbetänkandets överlämnande?

Arbetet med att säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 har fortsatt varit intensivt under 2022. Det framgår tydligt att situationen vad gäller att säkerställa tillgången till vaccin från olika vaccinteknologiska plattformar har stabiliserats och inriktningen för vaccinarbetet har skiftat. Sedan delbetänkandet lämnades in har de EU-gemensamma förhandlingarna i hög grad fokuserat på att förvalta och justera befintliga vaccinavtal snarare än att teckna avtal med nya vaccinproducenter. En anledning till detta är den osäkerhet som varit gällande virusets utveckling, vaccinernas effektivitet och eventuella behov av påfyllnadsdoser. En annan anledning berör möjligheterna till vidareförsäljning och donation av vaccin. Trots att det fortfarande förelåg, och ännu föreligger, stora ojämlikheter i vaccinationstäckningen mellan hög- och låginkomstländer kom den globala efterfrågan på vaccin mot covid-19 att minska runt årsskiftet 2021/2022. Det planerade inflödet av vaccin under det första halvåret 2022 var därför långt större än de globala behoven.¹ En stor del av arbetet på EU-nivå har därav centererats kring att justera avtalen så att de bättre motsvarar medlemsländernas behov.

Det framgår att EU har valt att fokusera på mRNA-vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna. I linje med utredningens slutsats i delbetänkandet (SOU 2022:3) ser utredningen därför att mRNA-teknologin sannolikt kommer att vara volymmässigt dominerande även på några års sikt inom EU/EES. Vid tidpunkten för detta betänkandes överlämnande har EU enbart avtal med Pfizer/BioNTech för nästkommande år.

¹ Sveriges hantering av överskott av vaccin mot covid-19 behandlas i kapitel 4.

Parallellt med arbetet med vaccinaftalen har diskussioner förts mellan regulatoriska myndigheter, Världshälsoorganisationen (WHO) och vaccinföretagen om ett eventuellt behov av uppdaterat vaccin mot covid-19. Dessa diskussioner omfattade bland annat regulatoriska överväganden, för- och nackdelar med att uppdatera vaccinen och på vilket sätt vaccinerna bör uppdateras. I början av september 2022 godkändes Pfizer/BioNTechs och Modernas uppdaterade vaccin för användning vid påfyllnadsdoser. Båda dessa vacciner är bivalenta och riktar sig mot ursprungsvarianten av SARS-CoV-2 samt mot omikronvarianten BA.1. Kort därefter fick Pfizer/BioNTech även godkännande för ett bivalent vaccin som riktar sig mot ursprungsvarianten av SARS-CoV-2 samt mot omikrons undervarianter BA.4-5. Moderna har också ett ytterligare uppdaterat vaccin mot BA.4-5 som blev godkänd under oktober månad 2022.

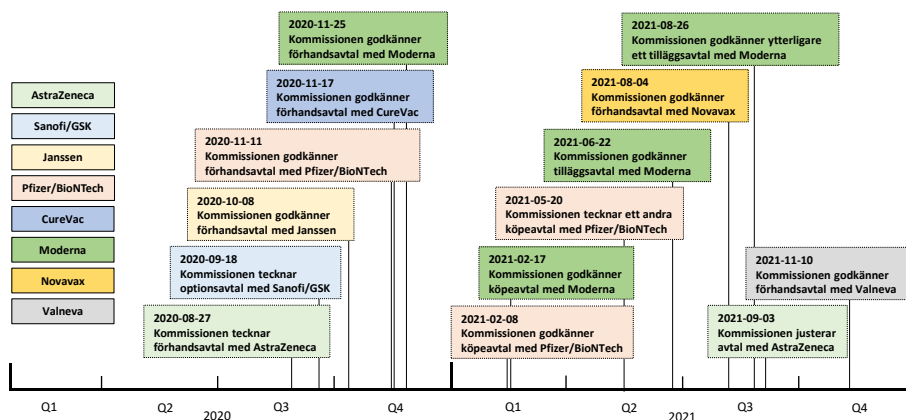
Följande kapitel bygger vidare på delbetänkandets beskrivningar och kompletterar med de ändringar som har skett sedan 31 december 2021. Vidare ges en återblick kring processen för uppdaterat vaccin, framför allt skeendena som ledde fram till att vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna kom att modifieras. För en fullständig bild bör detta kapitel läsas tillsammans med utredningens delbetänkande (SOU 2022:3), kapitel fem *Det EU-gemensamma arbetet för att säkra tillgång till vaccin mot covid-19*. Där beskrivs bland annat den regulatoriska processen för godkännande av vaccin mot covid-19, tecknade avtal fram till och med den 31 december 2021 samt finansieringen av vaccin mot covid-19. Vad gäller en mer detaljerad beskrivning av godkännandeprocessen för uppdaterat vaccin hänvisar utredningen till bilaga tre, *Uppdatering av vetenskaplig översikt om utvecklingen av vaccin mot covid-19*.

3.1 Tecknade vaccinaftal om köp av vaccin mot covid-19

Utredningen behandlade i delbetänkandet (SOU 2022:3) tecknade förhandsavtal, optionsavtal samt köpeavtal om köp av vaccin mot covid-19. Där redovisas samtliga av kommissionens ingångna avtal till och med 31 december 2021 vilket omfattar avtal som även sträcker sig under 2022 och 2023. Dessa avtal visas i tidslinjen nedanför.

Figur 3.1 Tidslinje över tecknade vaccinavtal mot covid-19

Samtliga ingångna avtal t.o.m. 31 december 2021



Källa: Kommissionens webbplats och SOU 2022:3.

Vad gäller kommissionens avtal med AstraZeneca har inga justeringar av avtalet skett sedan hösten 2021 och kommissionen har inte heller valt att ingå ett nytt avtal med företaget om vaccin mot covid-19. Detta gäller även för kommissionens avtal med Janssen, som varken justerats eller förnyats. Kommissionens avtal med CureVac har förfallit i sin helhet då företaget i oktober 2021 drog tillbaka sin ansökan om marknadsgodkännande från EMA. De första avtalen med Pfizer/BioNTech, det vill säga avtalen som tecknades den 11 november 2020 och den 8 februari 2021, har löpt ut. Detsamma gäller för avtalet som upprättades med Moderna den 25 november 2020. Övriga avtal med Sanofi/GSK, Pfizer/BioNTech, Moderna, Novavax och Valneva är fortsatt pågående.

I det följande redovisas enbart justeringar av kommissionens pågående avtal samt nya avtal från och med 31 december 2021 till 31 oktober 2022.

3.1.1 Sanofi Pasteur SA och Glaxosmithkline Biologicals SA (Sanofi/GSK)

Kommissionens pågående avtal med Sanofi/GSK är ett optionsavtal som tecknades den 18 september 2020. Regeringen beslutade den 22 juli 2021 att Sverige ska köpa vaccin från Sanofi/GSK i enlighet med det optionsavtal som kommissionen ingick med Sanofi/GSK om upphandling av covid-19 vaccin.² Sveriges beställning ska enligt regeringsbeslutet uppgå till pro rata i tranche 1 (delbeställning 1) och upp till fyra miljoner doser i tranche 2 (delbeställning 2).

Utvecklingen av vaccinet har vid olika tillfällen drabbats av förseningar varför leverans av vaccin från Sanofi/GSK har uteblivit. Vaccinföretaget håller nu på att utveckla ett uppdaterat vaccin som riktar sig mot betavarianten. Sannolikt kommer det uppdaterade vaccinet att levereras under 2023.

3.1.2 Pfizer Inc./BioNTech Manufacturing GmbH (Pfizer/BioNTech)

Kommissionens pågående avtal med Pfizer/BioNTech avser ett köpeavtal som tecknades i maj 2021. Avtalet avser ett åtagande om köp av 900 miljoner doser samt en option att köpa ytterligare 900 miljoner doser av vaccinet under främst 2022 och 2023. Dessutom inkluderas möjligheten att erhålla uppdaterat vaccin liksom pediatrika vaccin. Kommissionen beslutade i december 2021 att delvis lösa ut optionen med 208 miljoner av 900 miljoner doser.

Kommissionen meddelade den 13 maj 2022 en överenskommelse med Pfizer/BioNTech till ovanstående köpeavtal. Överenskommelsen omfattar förändringar i leveransåtagandet i vilket leverans av vaccin flyttas från juni, juli och augusti till september samt hösten och vintern 2022. Överenskommelsen omfattar även möjligheten att, givet ett godkännande, erhålla uppdaterat vaccin under hösten och vintern 2022.³ Det är möjligt att avtalet med Pfizer/BioNTech kommer att justeras för att öka flexibiliteten vad gäller leveransåtaganden och för att omfördela doser för nästkommande år.

² Regeringsbeslut 2021-07-22, dnr S2021/05587 (delvis).

³ Europeiska kommissionen (2022-05-13). *Coronavirus: Commission secures an agreement with BioNTech-Pfizer to adapt delivery schedules to Member State's needs.* https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_3067.

3.1.3 Moderna Switzerland GmbH (Moderna)

Kommissionens pågående avtal med Moderna är ett köpeavtal som godkändes den 17 februari 2021. Avtalet avser ett åtagande om köp av 150 miljoner doser 2021 samt en option att köpa ytterligare 150 miljoner doser av vaccinet under 2022. Kommissionen beslutade i juni 2021 att lösa ut optionen. Till köpeavtalet tecknade kommissionen två tilläggsavtal under sommaren 2021. Det första tilläggsavtalet omfattar förändringar i det kvartalsvisa leveransåtagandet samt möjligheten att, givet godkännande, i stället erhålla uppdaterat vaccin och vaccin för barn under 12 år. Det andra tilläggsavtalet omfattar förtydliganden avseende uppdaterat vaccin och vaccin för det som benämns boosterdos (påfyllnadsdos).

Kommissionen meddelade den 2 juni 2022 en överenskommelse med Moderna till ovanstående köpeavtal. Överenskommelsen omfattar ändringar i leveransåtagandet i vilket leverans av vaccin flyttas från kvartal 2 2022 till senare under året. Överenskommelsen omfattar även möjligheten att, givet ett godkännande, erhålla en del av doserna som initialt var planerade för kvartal 2 som uppdaterat vaccin från och med september och resterande månader av 2022. Överenskommelsen omfattar därtill möjligheten att, givet ett godkännande, erhålla uppdaterat vaccin för framtida virusvarianter.⁴

Kommissionen meddelade den 9 augusti 2022 en överenskommelse med Moderna till ovanstående köpeavtal. På begäran av några medlemsländer omfattar överenskommelsen ytterligare 15 miljoner doser av uppdaterat vaccin riktat mot omikron givet att ett marknads-godkännande kommer inom en rimlig tid i förhållande till medlemsländernas vaccinationskampanjer.⁵

3.1.4 Novavax, Inc. (Novavax)

Kommissionens pågående avtal med Novavax är ett förhandsavtal som upprättades den 4 augusti 2021. Regeringen beslutade den 11 augusti 2021 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Novavax om

⁴ Europeiska kommissionen (2022-06-02). *Coronavirus: Commission secures an agreement with Moderna to adapt delivery schedules to Member States' needs.*

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_3438.

⁵ Europeiska kommissionen (2022-08-09). *COVID-19 vaccines: Commission and Moderna adapt delivery schedules for late summer and winter.*

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_4843.

upphandling av covid-19-vaccin.⁶ Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 11 augusti 2021 tecknade kommissionen slutligt avtal. Avtalet avser en möjlighet att köpa 100 miljoner doser givet ett marknadsgodkännande av vaccinet inom EU samt en option att köpa ytterligare 100 miljoner doser. De initiala 100 miljoner doserna utgörs av 20 miljoner bindande initiala doser för leverans under Q1 2020 samt av 4 gånger 20 miljoner flexibla initiala doser för leverans under Q1–Q4 2022. Avtalet innebär att medlemsländerna enbart åtagit sig att köpa 20 miljoner doser men även har möjlighet att avropa ytterligare 20 miljoner doser per kvartal under 2022. Till följd av produktionsproblem samt kort hållbarhet på de doser som levererats kommer sannolikt delar av kommande leveranser göras under 2023.

3.1.5 Valneva Austria GmbH (Valneva)

Kommissionen pågående avtal med Valneva är ett förhandsavtal som upprättades den 10 november 2021 och tecknades efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 17 november 2021. Regeringen beslutade den 17 november 2021 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Valneva om upphandling av covid-19-vaccin under förutsättning att Sveriges allokering kan begränsas till 10 000 doser.⁷ Styrgruppen hade vid det tillfället hittat en modell där medlemsländer kan delta i kontrakten med en minimal volym (som sattes till 10 000) i syfte att senare kunna omfördela den totala mängden doser. Avtalet avser ett åtagande om köp av 27 miljoner doser under 2022 givet ett marknadsgodkännande av vaccinet inom EU, samt en option att köpa ytterligare 33 miljoner doser under 2023.

Enligt kontraktet med Valneva har kommissionen rätt att avsluta förhandsavtalet om vaccinkandidaten inte har fått ett marknadsgodkännande från EMA senast den 30 april 2022. Kontraktet ger Valneva 30 dagar från och med den 13 maj 2022 att antingen få ett marknadsgodkännande eller föreslå ett godtagbart alternativ. Den 20 juli 2022 meddelade kommissionen att en justering av förhandsavtalet har godkänts. Justeringen ger deltagande medlemsländer möjlighet att köpa

⁶ Regeringsbeslut 2021-08-11, dnr S2021/05722 (delvis).

⁷ Regeringsbeslut 2021-11-17, dnr S2021/07421 (delvis).

totalt 1.25 miljoner vaccindoser med leverans i augusti och september 2022.⁸ Den reserverade volymen för svensk del är i nuläget noll doser.

3.1.6 HIPRA Human Health S.L.U. (HIPRA)

Den 2 augusti 2022 meddelade kommissionen att den upprättat ett ramavtal med HIPRA inom ramen för JPA med möjlighet för deltagande medlemsländer att köpa upp till 250 miljoner doser.⁹

Regeringen beslutade den 26 juli 2022 att delta i den EU-gemensamma upphandlingen av vaccin från vaccintillverkaren. Till följd av att det är ett ramavtal innebär deltagandet en möjlighet, men ingen skyldighet, för Sverige att vid ett senare tillfälle beställa vaccin inom ramen för ramavtalet.¹⁰ Den reserverade volymen för svensk del är i nuläget noll doser.

3.2 Genomförda leveranser av vaccin mot covid-19 och antalet avtalade doser

Totalt har 35 063 385 doser vaccin levererats till Sverige från och med december 2020, då de första vaccindoserna levererades, till och med den 3 oktober 2022. Som framgår av figur 3.2 består den övervägande delen av vaccin som levererats från Pfizer/BioNTech, cirka 67 procent, följt av vaccin från Moderna, drygt 23 procent.

⁸ Europeiska kommissionen (2022-07-20). *Coronavirus: Commission and Valneva amend contract for the supply of vaccines.*

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/AC_22_4627.

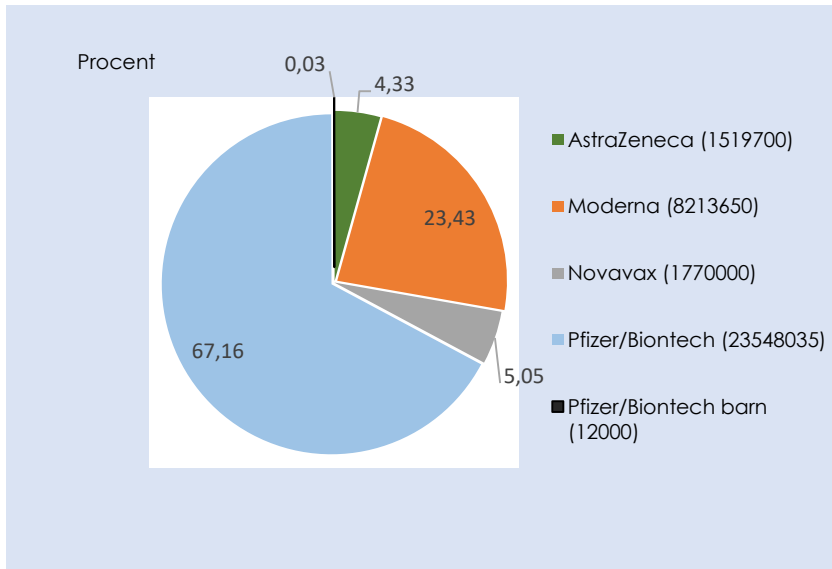
⁹ Europeiska kommissionen (2022-08-02). *Health Union: Commission signs Joint Procurement contract with HIPRA for COVID-19 vaccines.*

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_4782.

¹⁰ Socialdepartementet (2022-07-26). *Regeringen ingår ytterligare EU-gemensamt vaccinvaktal.*
<https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2022/07/regeringen-ingar-ytterligare-eu-gemensamt-vaccinvaktal/>.

Figur 3.2 Levererade doser av vaccin mot covid-19 till Sverige

Andel levererade doser per vaccinföretag t.o.m. 3 oktober 2022.
Antal levererade doser inom parentes



Källa: Folkhälsomyndigheten.

I tabell 3.1 redovisas antalet avtalade doser för de avtal som vid betänkandets överlämnande fortfarande är pågående. Bortsett från avtalet med HIPRA ingicks samtliga avtal under 2020 och 2021 vilket innebär att vaccindoser har levererats till medlemsländerna inom ramen för vissa av avtalen. Detta gäller vaccin från Pfizer/BioNTech, Moderna och Novavax. För Sanofi/GSK och Novavax har utredningen valt att ange ett intervall för antalet beställda doser eftersom den beställda volymen omfattas av sekretess. Av samma anledning anges inte heller en exakt beställningsvolym av doser från HIPRA. Angivna leveranstider i vaccinaftalen har inte inkluderats i tabellen då de i vissa fall inte längre gäller till följd av justeringar i leveranser under sommaren och hösten 2022.

Tabell 3.1 Antalet avtalade doser för pågående avtal slutna av kommissionen t.o.m. 31 oktober 2022

Optioner i kursiverad stil

Företag	Avtalstyp	Avtalade doser (mnr)
Sanofi/GSK	Option	50–100 ¹
Pfizer/BioNTech	PA med option	900+900 ²
Moderna	PA med option	150+150 ³
Novavax	APA med option	50–100 ⁴
Valneva	APA med tilläggsavtal	1.25
HIPRA	Ramavtal (option)	<50 ⁵

^{1 4 5} Uppgiften om beställda doser är konfidentiell, se texten ovan för kontraktets totala volym.² Kommissionen har beslutat att utlösa 208 miljoner doser inom optionen.³ Kommissionen har beslutat att utlösa optionen på 150 miljoner.*Källa:* Kommissionens webbplats, avtalen med respektive företag samt SOU 2022:3.

Anm: APA: Advance Purchase Agreement, förköpsavtal, PA: Purchase Agreement, köpeavtal.

I tabellen nedan redovisas antalet vaccindoser som Sverige beställt enligt avtalen per den 31 oktober 2022. I likhet med ovan redogör tabellen enbart för pågående avtal och därför inte den totala volymen beställda doser från samtliga avtal som kommissionen tecknat sedan 2020 (doser från avtal som löpt ut). Som tidigare påpekats har vaccindoser även levererats från de pågående avtalen med Pfizer/BioNTech, Moderna samt Novavax. Vad gäller beställda doser från Sanofi/GSK har volymerna justerats något nedåt i jämförelse med vad som angavs i delbetänkandet (SOU 2022:3) medan beställda doser från kontraktet med Valneva har reducerats från 10 000 doser till noll doser. För vaccinet från Novavax delade Sverige med sig av cirka två miljoner doser till andra medlemsländer som efterfrågade en större allokering. En del av de doser som redovisas i tabellen har och kommer även fortsättningsvis avyttras genom donation eller vidareförsäljning.

Tabell 3.2 Antalet beställda doser till Sverige för pågående avtal slutna t.o.m. 31 oktober 2022

I volymerna ingår enbart utlösta optioner.

Företag	Beställda doser från pågående avtal
Sanofi/GSK	4 677 000
Pfizer/BioNTech	43 128 249
Moderna	14 364 000
Novavax	2 150 000
Valneva	0
Hipra	0
Summa	64 319 249

Källa: utnämnda vaccinsamordnaren.

3.3 Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 under kommande år

Utredningens bedömning: I delbetänkandet (SOU 2022:3) bedömde utredningen att de nationella behoven av vaccin mot covid-19 i huvudsak var täckta under den tidsperiod som de befintliga EU-gemensamma leveransavtalen sträcker sig. Utredningens bedömning har inte ändrats i sak. Samtidigt kan utredningen konstatera att mRNA-teknologin är och fortsättningsvis sannolikt kommer att vara dominerande. Medan försörjningen av vaccin från Pfizer/BioNTech är tryggad för 2023 saknas en sådan försäkring vad gäller vaccin från Moderna. Utredningen ser därför ett behov av nytt avtal med Moderna i syfte att ge leveranssäkerhet och inte skapa en monopol-situation för ett företag. Därtill ser utredningen ett fortsatt behov av att säkerställa tillgången till bland annat proteinvaccin för att möta olika behov som finns.

I rapporten *Vaccination mot covid-19 under andra halvåret 2022* lyfter Folkhälsomyndigheten att behovet av vaccinationer beror på flera parametrar som är svåra att förutse, däribland pandemins utveckling, nya virusvarianter av särskild betydelse (variants of concern, VOC) samt vaccinutvecklingen. Enligt Folkhälsomyndigheten är det mest troligt med årlig påfyllnadsdos på hösten efter primär- eller grundvaccinationsserie vid en fortsatt användning av nuvarande vaccin

(mRNA och proteinvaccin). Samtidigt poängteras även behovet av en beredskap för att vid förändrade förutsättningar kunna utvidga rekommendationer om vaccination. Förändrade förutsättningar kan handla om spridning av en ny virusvariant som ger en förvärrad sjukdomsbild eller då en påfyllnadsdos kan förstärka skyddet mot en ny virusvariant. Det kan även handla om att ett nytt vaccin med god effekt på smittspridningen når marknaden.¹¹

Utredningen instämmer i bedömningen av en fortsatt beredskap för att kunna hantera förändrade förutsättningar som potentiellt kräver utökade vaccinationsinsatser. Det bör även nämnas att det ännu är oklart hur ofta påfyllnadsdoser behöver ges. Eftersom mRNA-teknologin utgör grunden för fortsatta vaccinationer (främst i form av påfyllnadsdoser) och EU/EES för närvarande bara har avtal med Pfizer/BioNTech för 2023 är det utredningens bedömning att det finns behov av ett nytt avtal med Moderna.

Erfarenheterna av leveransstörningar under 2021 med avvikelser mellan avtal, leveransprognoser och faktiska leveranser, framför allt i fråga om vaccin från AstraZeneca och Janssen, torde tala för att undvika att förlita sig på en leverantör. Detta för att balansera olika typer av eventuella störningar.¹² Risken för säkerhetsproblem kopplat till vaccinerna bör även nämnas. Till exempel har Adenovirusvektorvaccin från AstraZeneca och Janssen visat sig kunna orsaka mycket sällsynta men allvarliga biverkningar. Användningen av dessa vaccin har därför begränsats på olika sätt inom många EU-länder med följden att disponibel volym kraftigt har reducerats. Detsamma gäller för Moderna som av försiktighetsskäl inte rekommenderas till personer 30 år och yngre i Sverige. Tillgången till vaccin från olika teknologiska plattformar har därför varit viktig för att säkerställa att olika befolkningsgrupper kan vaccineras. Stora säkerhetsdatabaser minskar visserligen successivt risken för nytillkomna säkerhetsproblem men samtidigt går det inte att fullständigt utesluta. Detta talar således även för vikten av att säkerställa en viss tillgång till proteinvaccin och/eller andra teknologier framöver. Proteinvaccin är dessutom ett viktigt alternativ för personer som på grund av olika sjukdomar eller tillstånd behöver ges andra typer av vaccin.

¹¹ Folkhälsomyndigheten (2022-06-03). *Vaccination mot covid-19 under andra halvåret 2022 – Kunskapsunderlag, juni 2022.*

¹² För mer information se SOU 2020:3 avsnitt 5.5.2 *Produktions- och leveransprocessen.*

Att förlänga avtalet med Moderna bör även betraktas mot bakgrund av nya framsteg i vaccinutvecklingen. Som beskrivs närmre i avsnitt 3.5 *Uppdaterat vaccin mot covid-19* har uppdaterat vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna godkänts under hösten 2022. Båda vaccinföretagen valde i slutändan samma strategi för en modifiering av de befintliga vaccinen och kan därför i nuläget till viss del betraktas som jämförbara. Samtidigt kan vaccinföretagen i framtiden potentiellt välja att utveckla olika vacciner som är bredare och som inkorporerar olika coronavirusstyper och virusvarianter. Moderna utvecklar exempelvis även ett kombinationsvaccin mot covid-19 och säsongsinfluensa.

3.4 Godkännande av vaccin mot covid-19

Vid covid-19-pandemins inledning vidtog kommissionen en rad åtgärder för att öka flexibiliteten och skyndsamheten – med bibehållet krav på säkerhet, kvalitet och effektivitet i enlighet med EU:s läkemedelslagstiftning – vid utvecklandet och godkännandet av vaccin mot covid-19. Därtill var EMA snabb med att bland annat tillhandahålla vägledning om utformningen av kliniska studier och råd kring regulatoriska krav samt att påskynda godkännandet av nya produktionslinjer.¹³ Utvecklandet av ett fungerande vaccin, som under normala förhållande tar i genomsnitt 10–15 år, kom att kortas ner till 12–24 månader för vaccin mot covid-19.

I delbetänkandets (SOU 2022:3) femte kapitel 5.6 *Godkännande av vaccin mot covid-19* samt bilaga tre återges processen för godkännande av vaccin mot covid-19. Enkelt beskrivet ansvarar EMA, genom sin vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), för centrala ansökningar om godkännande för försäljning. Därefter fattar kommissionen det formella beslutet om godkännande i den centrala proceduren. För att påskynda processen med att få tillgång till vaccin genomförs löpande granskning, så kallad *rolling review*. En löpande granskning innebär att man i pågående läkemedelsstudier löpande granskar all data som behövs för godkännande så snart de blir klara. Därefter beviljas vaccinen ett

¹³ EMA. *COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>.

villkorat marknadsgodkännande (conditional marketing authorisation, CMA). Villkorade godkännanden är inte ovanliga – de används ofta för läkemedel mot sällsynta sjukdomar och cancer då den långsiktiga effektiviteten kan vara svår att studera i kliniska studier och när det medicinska behovet samtidigt är stort.

Den regulatoriska processen för godkännande av Pfizer/BioNTechs uppdaterade vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 respektive Modernas uppdaterade vaccin Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 har hanterats genom att företagen lämnade in en ansökan om att ändra marknadsgodkännandet för Comirnaty och Spikevax till att inkludera uppdaterat vaccin, så kallad *variation application*. Det vill säga, processen har hanterats som ett ändringsärende på samma sätt som när en tillverkare uppdaterar sin process eller flyttar produktionen till en ny anläggning. Till grund för CHMP:s rekommendation om ett godkännande av de uppdaterade vaccinen förelåg kliniska studier kring kvalitet och säkerhet samt nivåer av antikroppssvar.¹⁴

Pfizer/BioNTech lämnade även in en ansökan om ändring av marknadsgodkännandet (variation application) för vaccinet Comirnaty till att inkludera vaccinet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. CHMP:s rekommendation till kommissionen om ett godkännande baserades på tillgänglig data på Comirnaty och Comirnaty Original/Omicron BA.1, i synnerhet kliniska data från det uppdaterade vaccinet. Underlag för rekommendationen av godkännandet baserades även på prövningsvaccin mot andra virusvarianter av särskild betydelse (variants of concern, VOC) samt immunogenicitetsdata från laboratoriestudier.¹⁵ Likaså lämnade Moderna in en ansökan om ändring av marknadsgodkännandet för Spikevax till att även inkludera vaccinet Spikevax bivalent original/omicron BA.4-5.¹⁶ Processen för godkännandet av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 liksom Spikevax bivalent original/omicron BA.4-5 kan liknas vid godkännandeprocessen för influensavaccin som årligen modifieras för att bättre matcha cirkulerande virusstammar. När influensavaccin modifieras efter re-

¹⁴ EMA (2022-09-01). *First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>.

¹⁵ EMA (2022-09-12). *Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>.

¹⁶ EMA (2022-10-19). *EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-second-adapted-spikevax-vaccine>.

kommendation av WHO:s expertkommitté sker detta utan omfattande kliniska studier.

3.4.1 Indikation för vaccin med villkorat marknadsgodkännande

Med regulatoriskt godkänd indikation avses det medicinska användningsområdet för ett läkemedel. I produktinformationen för ett vaccin, som är läkemedel, anges godkänd indikation men även dess egenskaper och hur det ska användas, såsom styrka, antal doser och intervall mellan doser samt till vilka grupper det kan erbjudas. I Sverige är denna information allmänt känd som en FASS-text. EMA har kontinuerligt godkänt utökade indikationer för vaccinerna mot covid-19. På nationell nivå kan respektive lands hälsomyndighet, i Sverige Folkhälsomyndigheten, även meddela begränsande rekommendationer inom ramen för indikationen, eller som i fallet med heterologa påfyllnadsdoser där vi ser det motsatta förfarandet att lämna rekommendationer för användning som inte är formellt godkänt av EMA/EC, så kallad *off-label*.

I följande delar ges en uppdaterad beskrivning av angivna indikationer för godkända vaccin mot covid-19 sedan delbetänkandet. För en fullständig bild av händelseförloppet med godkända indikationer för vaccin mot covid-19 bör även utredningens delbetänkande (SOU 2022:3) läsas.

Comirnaty från Pfizer/BioNTech

Den 24 februari 2022 meddelade CHMP att man rekommenderar en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att inkludera påfyllnadsdos (boosterdos) till barn över 12 år vid behov.¹⁷ Den 6 april 2022 meddelade EMA att de, tillsammans med Europeiska smittskyddsmyndigheten (ECDC), var överens om att en fjärde dos (andra påfyllnadsdos) kan ges till personer 80 år och äldre av Comirnaty från Pfizer/BioNTech.¹⁸ Den 15 juni 2022 meddelade EMA att de har påbörjat en löpande granskning av uppdaterat covid-19-vaccin utvecklat

¹⁷ EMA (2022-02-24). *EMA recommends authorisation of booster doses of Comirnaty from 12 years of age*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-booster-doses-comirnaty-12-years-age>.

¹⁸ EMA (2022-04-06). *ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA-covid-19 vaccines*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccine>.

av Pfizer/BioNTech.¹⁹ Den 1 september 2022 rekommenderade CHMP ett villkorat godkännande för Comirnaty Original/Omicron BA.1 som påfyllnadsdos för personer 12 år och äldre.²⁰ Dagen efter, den 2 september 2022, gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet. Den 12 september 2022 rekommenderade även CHMP ett villkorat godkännande för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 som påfyllnadsdos för personer 12 år och äldre.²¹ Dagen efter, den 13 september 2022, gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet. Den 16 september 2022 rekommenderade CHMP att omvandla det villkorade godkännandet för Comirnaty till fullt godkännande²², vilket godkändes av kommissionen den 11 oktober 2022²³. Den 19 oktober 2022 rekommenderade CHMP en utökad indikation av Comirnaty till att inkludera barn från 6 månader till 4 år.²⁴

Spikevax från Moderna

Den 24 februari 2022 meddelade CHMP att man rekommenderar en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att inkludera barn mellan 6 och 11 år. Spikevax är sedan tidigare godkänt för användning från 12 års ålder. Dosen för barn mellan 6 och 11 år består av en halv dos jämfört med vad som ges till personer 12 år och äldre.²⁵ Den 6 april 2022 meddelade EMA att de, tillsammans med Europeiska smittskyddsmyndigheten (ECDC), var överens om att en fjärde dos (andra påfyllnadsdos) kan ges till personer 80 år och äldre.²⁶ Den 17 juni 2022 meddelade EMA att de har påbörjat en löpande granskning av ett

¹⁹ EMA (2022-06-15). *Start of rolling review for adapted Comirnaty COVID-19 vaccine*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/start-rolling-review-adapted-comirnaty-covid-19-vaccine>.

²⁰ EMA (2022-09-01). *First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>.

²¹ EMA (2022-09-12). *Adapted Vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron Variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>.

²² EMA (2022-09-16). *EMA recommends standard marketing authorisations for Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-standard-marketing-authorisations-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines>.

²³ EMA (2022-10-11). *COVID-19: latest updates*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

²⁴ EMA (2022-10-19). *EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>.

²⁵ EMA (2022-02-24). *EMA recommends approval of Spikevax for children aged 6 to 11*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-spikevax-children-aged-6-11>.

²⁶ EMA (2022-04-06). *ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA-covid-19 vaccines*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>.

uppdaterat bivalent covid-19-vaccin utvecklat av Moderna.²⁷ Den 1 september 2022 rekommenderade CHMP ett villkorat godkännande för Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 som påfyllnadsdos för personer 12 år och äldre.²⁸ Dagen efter, den 2 september 2022, gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet. Den 16 september 2022 rekommenderade CHMP att omvandla det villkorade godkännandet för Spikevax till fullt godkännande²⁹, vilket godkändes av kommissionen 4 oktober 2022³⁰. Den 19 oktober 2022 rekommenderade CHMP en utökad indikation av Spikevax till att inkludera barn från 6 månader till 5 år.³¹ Samma dag, den 19 oktober 2022, rekommenderade även CHMP ett godkännande för Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 som påfyllnadsdos för personer 12 år och äldre.³² Den 21 oktober 2022 gav kommissionen ett marknadsgodkännande för vaccinet.³³

Nuvaxovid från Novavax

Den 23 juni 2022 rekommenderade CHMP en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att inkludera personer mellan 12 och 17 år. Nuvaxovid, utvecklat av Novavax, är sedan tidigare godkänt för personer 18 år och äldre.³⁴ Den 1 september 2022 rekommenderade CHMP att Nuvaxovid bör godkännas för användning som påfyllnadsdos för vuxna som har vaccinerats med Nuvaxovid eller annat

²⁷ EMA (2022-06-17). *Start of rolling review for adapted Spikevax COVID-19 vaccine*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/start-rolling-review-adapted-spikevax-covid-19-vaccine>.

²⁸ EMA (2022-09-01). *First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>.

²⁹ EMA (2022-09-16). *EMA recommends standard marketing authorisations for Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-standard-marketing-authorisations-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines>.

³⁰ EMA (2022-10-04). *COVID-19: latest updates*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

³¹ EMA (2022-10-19). *EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>.

³² EMA (2022-10-19). *EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-second-adapted-spikevax-vaccine>.

³³ EMA (2022-10-21). *Covid-19: Latest updates*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

³⁴ EMA (2022-06-23). *EMA recommends authorisation of Nuvaxovid for adolescents aged 12 to 17*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-nuvaxovid-adolescents-aged-12-17>.

vaccin tidigare.³⁵ Den 4 oktober förnyade kommissionen det villkorade marknadsgodkännandet för Nuvaxovid.³⁶

VLA2001 av Valneva

Den 1 december 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet VLA2001, utvecklat av Valneva. Den 23 juni 2022 rekommenderade EMA marknadsgodkännande av vaccinet utvecklat av Valneva. Dagen efter gav kommissionen ett marknadsgodkännande för vaccinet. Vaccinet rekommenderas för vaccination av personer i åldrarna 18 till 50 år.³⁷

3.4.2 Vaccin under löpande granskning

Vid delbetänkandets överlämnande var fyra vaccinkandidater föremål för löpande granskning av EMA. En av dessa, Valneva, gavs ett marknadsgodkännande av kommissionen den 24 juni 2022. Därtill har EMA påbörjat en löpande granskning av vaccinkandidaten från HIPRA.

- Den 4 mars 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet Sputnik V, utvecklat av Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology.³⁸
- Den 4 maj 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av Covid-19-vaccinet Vero Cell, utvecklat av Sinovac Life Science Co. Ltd.³⁹

³⁵ EMA (2022-09-01). *Covid-19: Latest updates*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

³⁶ EMA (2022-09-01). *Covid-19: Latest updates*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

³⁷ EMA (2022-06-23). *EMA recommends Valneva's COVID-19 vaccine for authorisation in the EU*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-valnevas-covid-19-vaccine-authorisation-eu>.

³⁸ EMA (2021-03-04). *EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine*. www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine.

³⁹ EMA (2021-05-04). *EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated*. www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated.

- Den 20 juli 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet Vidprevtyn, utvecklat av Sanofi Pasteur.⁴⁰ Sanofi Pasteur har skickat in ansökan om ett marknadsgodkännande av vaccinet.
- Den 29 mars 2022 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet HIPRA, utvecklat av HIPRA Human Health S.L.U.⁴¹

Utredningen bedömer att det är osannolikt att vaccinen från Gamaleya och Sinovac blir godkända i EU/EES. Däremot godkänns vaccinet från Sanofi Pasteur sannolikt senare under 2022. Vad gäller vaccinet från HIPRA Human Health S.L.U är datum för godkännande osäkert, möjligen kommer det inte förrän under 2023.

3.5 Uppdaterat vaccin mot covid-19

De ursprungliga vaccinen som kom att användas i den globala respon- sen mot pandemin baserades på S-proteinet från SARS-CoV-2, det vill säga viruset som cirkulerade tidigt under pandemin. I takt med att studier har visat att skyddseffekten avtar, främst på grund av mutationer i cirkulerande virus, har behovet av påfyllningsdoser för att förstärka och upprätthålla skyddande immunitet gjort sig gällande.

Folkhälsomyndigheten rekommenderade den 28 september 2021 en första påfyllningsdos mot covid-19 för personer i särskilda boende- former för äldre (SÄBO), personer med hemsjukvård och hemtjänst samt personer över 80 år, om det gått minst sex månader sedan förra vaccinationstillfället⁴². Den 27 oktober 2021 utökade Folkhälso- myndigheten rekommendationen till att även inkludera alla som är 65 år och äldre, personal på SÄBO samt inom hemsjukvård och hem- tjänst⁴³ och den 24 november 2021 inkluderades dessutom alla från

⁴⁰ EMA (2021-07-20). *EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn*.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vidprevtyn>.

⁴¹ EMA (2022-03-29). *EMA starts rolling review of Covid-19 Vaccine Hipra (PHH-1V)*.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-hipra-phh-1v>.

⁴² Folkhälsomyndigheten (2021-09-28). *Påfyllningsdos vaccin mot covid-19 till alla som är 80 år och äldre*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/september/pafyllningsdos-vaccin-mot-covid-19-till-alla-som-ar-80-ar-och-aldre/>.

⁴³ Folkhälsomyndigheten (2021-10-27). *Påfyllningsdos vaccin mot covid-19 rekommenderas till fler grupper*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/oktober/pafyllningsdos-vaccin-mot-covid-19-rekommenderas-till-fler-grupper/>.

18 år⁴⁴. Rekommendationer om att ge ytterligare påfyllnadsdoser för vissa grupper har fortsatt. Under vintern och våren 2022 utökades rekommendationen successivt till att inkludera en andra påfyllnadsdos (dos 4) för alla från 65 års ålder samt personer med Downs syndrom och personer med immunbrist från 18 år. Hösten 2022 rekommenderades alla från 65 år samt alla vuxna i riskgrupp en höstdos. Höstdosen blir dos 4 för de flesta personer mellan 18 och 64 år och i riskgrupp och dos 5 för vuxna med Downs syndrom, vuxna med immunbrist samt personer 65 år och äldre. Personer med måttlig och allvarlig immunbrist vaccineras enligt ett särskilt schema med tre primärdoser. Höstdosen finns även tillgänglig för personer mellan 18 och 64 år.⁴⁵

Parallellt med att länder runtom i världen rekommenderade påfyllnadsdoser mot covid-19 pågick diskussioner mellan regulatoriska myndigheter, WHO och vaccinföretagen om ett eventuellt behov av uppdaterat vaccin. EU-kommissionen och styrgruppen för EU-gemensamma upphandlingar av vaccin mot covid-19 hade sedan tidigare uppmärksammat ett sådant behov och säkerställt tillgången i avtal med Pfizer/BioNTech och Moderna, givet ett marknadsgodkännande.⁴⁶

Vaccin modifieras för att bättre hantera mutationer och förekommande varianter av viruset för att därigenom generera ökat skydd och effektivitet. Det finns olika strategier när det kommer till att utveckla variantspecifika vacciner:

- monovalent vaccin,
- bivalent vaccin, samt
- multivalent vaccin.

⁴⁴ Folkhälsomyndigheten (2021-11-24). *Viktigt att arbetet med att vaccinera mot covid-19 fortsätter i snabb takt*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/november/viktigt-att-arbetet-med-att-vaccinera-mot-covid-19-fortsatter-i-snabb-takt/>.

⁴⁵ Folkhälsomyndigheten. *Påfyllnadsdoser fyller på skyddet mot covid-19*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/om-vaccinerna-mot-covid-19/pafyllnadsdos/>.

⁴⁶ Den 10 maj 2021 upprättades ett nytt köpeavtal med Pfizer/BioNTech som inkluderar möjligheten att erhålla uppdaterat vaccin. Den 22 juni 2021 upprättades ett tilläggsavtal till köpeavtalet med Moderna som inkluderar möjligheten att erhålla uppdaterat vaccin.

Vid utvecklandet av ett monovalent vaccin byts nuvarande mRNA-sekvensen för spikproteinets baserat på originalvirus ut till sekvensen för virusvariantens spikprotein. Vid utvecklandet av ett bivalent respektive multivalent vaccin byts eller kompletteras nuvarande sekvens till två eller flera sekvenser från olika varianter.

Initialt var det inte givet vilken typ av uppdaterat vaccin som skulle utvecklas. Exempelvis valde Moderna inledningsvis att utveckla ett bivalent vaccin med ursprungsstammen av SARS-CoV-2 och beta-varianten. Moderna satsade även på en bivalent vaccinkandidat som kombinerade ursprungsstammen med omikron. Pfizer/BioNTech utvecklade, å andra sidan, ett monovalent vaccin baserat på delta-variantens hela spikprotein. Sedermera gavs såväl Moderna som Pfizer/BioNTech i september 2022 ett villkorat marknadsgodkännande för bivalenta vaccin som riktar sig mot ursprungsstammen och omikronvarianten.

3.5.1 Händelseförloppet fram till ett godkännande av uppdaterat vaccin

Som nämnts tidigare föregick ett godkännande av uppdaterat vaccin av möten och diskussioner mellan vetenskapssamhället, regulatoriska myndigheter, WHO och vaccinföretagen. Valet att modifiera befintliga vaccin har omfattat både vetenskapliga och regulatoriska överväganden. Däribland har det diskuterats hur ofta och när vaccin mot covid-19 bör uppdateras och i så fall vilken data som krävs för ett sådant beslut. Diskussionerna har även centrerats kring vilken virusstam som bör inkluderas i en modifiering av befintliga vaccin och vilket typ av underlag (exempelvis kliniska studier) som bör vägleda godkännandeprocessen. Nedan ges en beskrivning av centrala moment fram till att EMA godkände uppdaterat vaccin från vaccintillverkarna Pfizer/BioNTech och Moderna.

Den 12 januari 2022 genomförde den internationella koalitionen av läkemedelsmyndigheter (ICMRA) en workshop med regulatoriska myndigheter för att diskutera vaccinernas effektivitet mot omikron, regulatoriska krav för uppdaterat vaccin och bedömningar vad gäller utformningen av kliniska studier.⁴⁷

⁴⁷ ICMRA (2022-01-12). *ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop*.
<https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/12january2022>.

WHO:s rådgivande organ Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) uttalade den 8 mars 2022 att befintliga vaccin mot covid-19 i framtiden kan behöva uppdateras i takt med att nya virusvarianter uppstår.⁴⁸ I uttalandet framgår inga rekommendationer på vilket sätt vaccinerna bör modifieras eller under vilka regulatoriska förhållanden en sådan modifiering bör ske, i stället uppmanar TAG-CO-VAC vaccintillverkare att fortsätta dela med sig av data för att därefter kunna ge mer specifika bedömningar.

Ett avgörande moment i diskussionerna kom i och med ett möte anordnat av FDA:s rådgivande kommitté den 28 juni 2022. Under mötet diskuterades huruvida vaccin mot covid-19 bör modifieras och i så fall hur.⁴⁹ 19 av 21 deltagare röstade under mötet för att modifiera vaccin för att generera bättre skydd och effektivitet. Vidare var den rådgivande kommittén samstämmda om att ett uppdaterat vaccin bör innehålla omikron BA.4 eller BA.5. Den 30 juni, kort efter FDA:s möte, samlades regulatoriska myndigheter, som ryms inom ICMRA, tillsammans med EMA och FDA för att identifiera grundläggande principer för att stödja modifieringen av vaccin mot covid-19 och säkerställa global regulatorisk anpassning. Vid mötet deltog även WHO, inkluderat vice ordförande för TAG-CO-VAC.⁵⁰

Sammanfattningsvis resulterade dessa diskussioner i ett antal vägledande principer för en modifiering av befintliga vaccin mot covid-19. Det fanns, och finns, en samstämmighet om att ursprungsvaccinerna mot covid-19 fortsätter att ge skydd mot allvarlig sjukdom och död men att det minskar till följd av att viruset muterar. Uppdaterat vaccin bör därför kunna påvisa ett starkare och mer långvarigt skydd mot cirkulerande virusstammar i jämförelse med befintliga vaccin mot covid-19. En sådan bedömning bör lita sig mot säkerhets- och immunogenicitetsdata från kliniska studier. Även effektivitetsstudier

⁴⁸ WHO (2022-03-08). *Interim statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC)*, 08 March 2022. [https://www.who.int/news/item/08-03-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-\(tag-co-vac\)-08-march-2022](https://www.who.int/news/item/08-03-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-(tag-co-vac)-08-march-2022).

⁴⁹ U.S Food & Drug Administration (2022-06-28). *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 28, 2022 Meeting Announcement*. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-28-2022-meeting-announcement#event-materials>.

⁵⁰ EMA (2022-07-01). *Global regulators agree on key principles on adapting vaccines to tackle virus variants*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-agree-key-principles-adapting-vaccines-tackle-virus-variants>.

med uppdaterat vaccin kring allvarlig sjukdom, hospitalisering och död bör planeras och genomföras.

Vidare förespråkades att befintliga vaccin bör modifieras för att inkludera omikronvarianten i ett bivalent vaccin, dels utifrån resultat från kliniska studier på provningsvaccin med omikron BA.1 i mRNA-vaccin, dels då omikron var den dominerande cirkulerande virusvarianten. Trots detta uteslöts inte möjligheten att även inkludera andra virusvarianter av särskild betydelse (variants of concern, VOC), exempelvis betavarianten. Olika regioner kan drabbas olika hårt av olika virusstammar, varför en viss flexibilitet vad gäller vilken virusvariant som bör inkluderas i ett uppdaterat vaccin kan vara motiverat. I ett första skede bör uppdaterat vaccin ges som påfyllnadsdos. När ytterligare data blir tillgänglig kan uppdaterat vaccin även övervägas att användas vid primärvaccination.

4 Delning av vaccin mot covid-19

I tilläggsdirektivet anges att den särskilde utredaren ska identifiera möjligheter till avyttring av vaccin mot covid-19. I detta ska en nära dialog föras med Folkhälsomyndigheten som samordnar och planerar distribution av vaccin till Sveriges regioner samt bedömer vad som utgör nationellt överskott av vaccin mot covid-19. Vidare ska löpande avstämningar ske med Folkhälsomyndigheten om vilka möjligheter som är relevanta utifrån myndighetens bedömning av vad som utgör ett nationellt överskott. Nationellt överskott av vaccin avser de vaccindoser som inte behövs för att säkerställa det nationella behovet. Utmaningen för utredningen har varit, liksom för kollegor i andra EU-länder, att förutspå olika scenarion för kommande nationella behov.

Som utredningen beskrivit i tidigare delbetänkande (SOU 2022:3) har EU genom sin strategi om helgardering och riskspridning slutit avtal om vaccin mot covid-19 som säkerställer större volymer än det samlade nationella behovet. Under våren 2022 och fram till och med slutbetänkandets överlämnande har situationen vad gäller tillgången till vaccin mot covid-19 karaktäriserats av ett globalt överskott. Det planerade inflödet av vaccin har överskridit det nationella behovet samtidigt som den globala efterfrågan kom att stanna av. Sverige har dock fortsatt verka för att säkerställa att överskottet av vaccin kommer till användning, i första hand genom multilaterala plattformar. Donation har även skett genom bilaterala arrangemang.

4.1 Global tillgång och efterfrågan på vaccin mot covid-19

Det globala vaccinarbetet, och en bred vaccinationstäckning, är nödvändigt för att tillsammans hantera covid-19-pandemin. Sedan december 2021 har framsteg skett vad gäller den globala vaccinationstäck-

ningen. Som exempel kan nämnas att de 34 länder som hade lägst vaccinationstäckning i januari 2022 tredubblade vaccinationstäckningen till juni 2022 vilket resulterade i att över hälften av dessa länder nådde eller översteg en vaccinationstäckning på 10 procent i befolkningen.¹ Samtidigt finns det fortsatt stora skillnader i vaccinationsstäckningen mellan hög- och låginkomstländer. Totalt 12,91 miljarder vaccindoser har administrerats globalt och 68,2 procent av världens befolkning har i början av november 2022 fått minst en dos. Motsvarande siffra i Sverige är 88,1 procent samtidigt som den i låginkomstländer är 23,4 procent.²

Trots betydande skillnader i vaccinationstäckningen mellan hög- och låginkomstländer har den globala efterfrågan på vaccin mot covid-19 skiftat under 2022. I en rapport från Independent Allocation of Vaccines Group (IAVG), ansvariga för att genomföra regelbundna utvärderingar av Covax allokeringar, den 27 januari 2022 framgår det att allokeringsskiftet 14 är den första i vilket utbudet av vaccin mot covid-19 översteg den samlade globala efterfrågan. Över 400 miljoner vaccindoser var tillgängliga för allokering samtidigt som låginkomstländer efterfrågade 100 miljoner vaccindoser till slutet av maj 2022.³ Den 20 maj 2022 konstaterade Världshälsoorganisationen (WHO) även att Covax har tillräcklig tillgång till vaccin mot covid-19 för att kunna skydda 70 procent av befolkningen i 91 låginkomstländer.⁴

Det finns olika anledningar till att den globala efterfrågan på vaccin mot covid-19 kom att mättas tidigt under 2022. En anledning, bland andra, rör den breda tillgången till covid-19-vaccin som kom att innebära en ökad volym av leveranser via Covax till framför allt låginkomstländer. För att undvika att hamna i en situation där en övervägande del vaccin inte kommer till användning behöver distribuerade doser i många fall omhändertas innan ytterligare leveranser efterfrågas. Nära sammankopplat till detta är de utmaningar som flera låginkomstländer möter i arbetet med att administrera vaccinerna. Det handlar bland annat om den offentliga kapaciteten att hantera covid-19-vaccin liksom att genomföra breda vaccinationskampanjer. Som exempel

¹ WHO. Global Covid-19 Vaccination Strategy in a Changing World. July 2022 update, s. 4.

² Our World in Data. *Coronavirus (Covid-19) Vaccinations*.
<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

³ COVAX. COVAX Allocation Round 14 Vaccine Allocation Decision Proposal. For IAVG Decision Meeting on 27 January 2022.

⁴ WHO (2022-05-20). *COVAX calls for urgent action to close vaccine equity gap*.
<https://www.who.int/news/item/20-05-2022-covax-calls-for-urgent-action-to-close-vaccine-equity-gap>.

kan nämnas att vaccinet Comirnaty från Pfizer/BioNTech behöver förvaras i kryofrys (-75 grader) vilket ställer höga krav på fungerande logistik, obruten kylkedja vid transport och särskild utrustning för att förvara vaccinet. Det handlar även om intresset hos allmänheten att vaccineras mot covid-19. I många länder har omikronvarianten minskat de upplevda riskerna med viruset samtidigt som det finns andra prioriteringar inom hälsosektorn som får ökad fokus⁵.

4.1.1 Strategi för det globala vaccinationsarbetet

WHO publicerade den 6 oktober 2021 en strategi med målet att uppnå 70 procent vaccinationstäckning i varje land till mitten av 2022.⁶ Detta skulle ske genom en stegvis och koordinerad process mellan samtliga länder där äldre, vårdpersonal och riskgrupper i ett första skede skulle erbjudas vaccination för att därefter övergå till vuxna och yngre.

I juli 2022 ändrade WHO strategin för den globala vaccineringen mot covid-19 för att bland annat bättre motsvara det epidemiologiska läget och framstegen i utvecklingen av vaccin mot covid-19. Två uppdaterade mål anges:

Goal 1 – Sustain and enhance momentum to reduce mortality and morbidity, protect health systems, and resume socio-economic activities with existing vaccines.

Goal 2 – Accelerate development and access to improved vaccines to achieve durable, broadly protective immunity, and reduce transmission.⁷

I den uppdaterade strategin presenteras steg och målsättningar för att nå de två målen. De steg som presenteras för att nå mål 1 är att snabbt vaccinera högprioriterade grupper med de första doserna samt påfyllnadsdoser. Länder bör även genomföra insatser för att öka vaccinationstäckningen bland övriga vuxna samt barn med samsjuklighet. Avslutningsvis bör alla länder ha möjligheten att utöka vaccinationstäckningen och uppnå befolkningsimmunitet vilket inkluderar möjligheter att vaccinera lågprioriterade grupper som friska barn och

⁵ WHO (2022-05-20). *COVAX calls for urgent action to close vaccine equity gap*. <https://www.who.int/news/item/20-05-2022-covax-calls-for-urgent-action-to-close-vaccine-equity-gap>.

⁶ World Health Organization. Strategy to Achieve Global Covid-19 Vaccination by mid-2022, s. 3.

⁷ World Health Organization. *Global Covid-19 Vaccination Strategy in a Changing World. July 2022 update*, s. 6.

ungdomar. För att nå mål 2 bör ökade investeringar, både finansiella och tekniska, göras i innovation för att utveckla vaccinen. Avtal gällande tillverkning och tillgång till vaccin i ett tidigt stadiet bör även förbättras för att alla länder ska få tillgång till vaccin, vilket är relevant för en jämlik global tillgång till vaccin.

4.1.2 Svenska erfarenheter av donation av vaccin mot covid-19

Sverige har framför allt verkat för att donation och vidareförsäljning i största möjligaste mån ska hanteras genom multilaterala plattformar. Utgångspunkten är att de ska genomföras effektivt, jämlikt och rättssäkert. Den minskade globala efterfrågan på vaccin mot covid-19 har dock präglat arbetet med donationer under 2022 och har påverkat Sveriges möjligheter att se till att överskottet som finns i den svenska vaccinförsörjningen kommer till användning i länder där vaccinationstäckningen är lägre. Detta har bland annat tagit uttryck i att Covax, sedan våren 2022, inte har accepterat ytterligare donationer eftersom det inte har funnits något behov av fler doser att allokera och distribuera än det som redan finns i lager. Sverige har därför även verkat för att avyttra vaccin genom bilaterala donationer. Jämfört med våra nordiska grannländer har Sverige donerat fler doser både till Covax⁸ och bilateralt. I två fall har dock regeringsbeslut om donation inte kunnat verkställas till följd av att mottagarländerna backade ur. I andra fall har länder indikerat ett intresse men inte följt upp det svenska erbjudandet om donation.

Tillräcklig hållbarhet är en central förutsättning för att länder ska kunna låna ut, donera eller sälja vaccindoser. Det har under arbetets gång förekommit tillfällen då vaccin mot covid-19 har levererats med relativt korta hållbarhetstider och därför försvårat möjligheterna till avyttring. Det har även uppstått situationer då potentiella mottagande länder inte godkänner rekommendationer från EMA om förlängt hållbarhetsdatum för vacciner.

I det globala läget som råder med minskad efterfrågan på vaccin är det fortsatt centralt att aktivt arbeta med att identifiera möjligheter till avyttring och inta ett flexibelt förhållningssätt för att kunna möta upp den efterfrågan som finns. I detta arbete har både den särskilde

⁸ Our World in Data. *COVID-19 vaccine doses donated to COVAX*. <https://ourworldindata.org/grapher/covax-donations?>

utredaren (Richard Bergström) och Utrikesdepartementet varit involverade. Utrikesdepartementet, i samarbete med svenska ambassader, för bland annat samtal med ett stort antal länder om bilaterala donationer av vaccin. Utländska ambassadörer i Stockholm har inbjudits till möten där vaccinsamarbete och donation har diskuterats. Initiativ har även tagits till löpande informationsutbyte med de övriga nordiska länderna gällande överskott och hantering av donationer såväl till Covax som bilateralt. Flera nordiska möten har därför hållits och vid dessa har även Richard Bergström deltagit.

4.1.3 Kassation av vaccin mot covid-19

Kassation är ett naturligt inslag i alla vaccinationsprogram. Det kan till exempel handla om att produktens hållbarhet har gått ut, att produkten har blivit kontaminerad eller inte längre behövs. Det kan även handla om att alla doser i en flerdosflaska inte kan användas i tid. Av förklarliga skäl kommer dessutom en strategi om helgardering och riskspridning innebära att tillgången till en viss medicinsk produkt vid olika tidpunkter överstiger det faktiska behovet, så som har blivit fallet med vaccin mot covid-19. Samtidigt har strategin om helgardering och riskspridning varit en förutsättning för att säkerställa tillgången till vaccin såväl nationellt som globalt. Man ska i sammanhanget även betänka att de medicinska rekommendationerna ändras, såsom att AstraZenecas vaccin bara rekommenderas till personer äldre än 65 år och av samma anledning tog Sverige inte in vaccinet från Janssen som är av samma teknologi (adenovirusvektor) som AstraZeneca.

WHO räknar med att omkring 10 procent av vaccin mot covid-19 kommer att kasseras. Uppskattningen baseras på erfarenheter från vaccinalliansen GAVI som försörjer ett flertal låginkomstländer med barnvacciner. Volymen av kasserade vaccindoser är inte i sin helhet offentliggjorda då de omfattas av sekretess, i detta fall 15 kap. 1 § respektive 18 kap. 13 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), OSL. Utredningen kan dock redogöra för vilken typ av kassation som är eller kan bli aktuell i framtiden.

Sveriges andel av vaccin mot covid-19 blir framför allt föremål för kassation i de fall de inte längre efterfrågas eller då de har passerat utgångsdatum. Sådan kassation kan ske hos vaccinföretagen men det

kan även gälla vaccindoser som donerats till Covax men som inte lyckas allokeras. Inom Sverige sker en eventuell kassation centralt hos Folkhälsomyndigheten och lokalt hos regioner. I en rapport från Folkhälsomyndigheten den 28 januari 2022 framgår det att 13 000 doser av vaccin från AstraZeneca har kasserats efter utgångsdatumet passerats. Vidare framgår det att vaccin från Moderna som levererades under hösten 2021 eventuellt kommer att behöva kasseras om det inte hinner användas eller avyttras.⁹ Enligt uppgifter från Folkhälsomyndigheten befinner sig den centrala kassationen fortfarande på en låg nivå.

4.2 EU och internationella processer

4.2.1 Covid-19 Access Facility – Covax

Den 24 april 2020 lanserades Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator av WHO, Europeiska kommissionen och partners i syfte att säkerställa global tillgång till vaccin, diagnostik och behandling mot covid-19. ACT Accelerator har fyra pelare; vaccin, diagnostik, behandling och stärkta hälso- och sjukvårdssystem.¹⁰ Vaccinpelaren utgörs av Covid-19 Access Facility (Covax) och leds av Gavi och Unicef. WHO ansvarar för prioritering och fördelning och Unicef för logistik, kylkedjor samt stöd till genomförandet av vaccinationer på landnivå. Vidare ingår the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) som ansvarar för forskning, utveckling och tillverkning och som investerar direkt i vaccinutveckling.

Covax etablerades som en mekanism för gemensamma upphandlingar av vaccindoser med syftet att påskynda utvecklingen, produktionen och rättvis tillgång till vaccin. Covax består av två delar – Covax Facility respektive Covax Advance Market Commitment (AMC) – som möjliggör för självförsörjande hög- och övremedelinkomstländer samt biståndsfinansierade låg- och lägre medelinkomstländer att delta. Covax Facility utgör ramen för upphandling och tecknandet av förhandsavtal med vaccintillverkare. Självförsörjande länder erbjuds delta genom att betala för den volym av doser som landet är i behov av. Covax AMC, som närmast kan beskrivas som ett finansieringsinstru-

⁹ Folkhälsomyndigheten (2022-01-28). *Nationell plan för vaccination mot covid-19. Folkhälsomyndighetens delredovisning av regeringsuppdrag S2020/04550/FS (delvis)*.

¹⁰ WHO. *What is the ACT-Accelerator*. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/about>.

ment, utvecklades för att säkerställa biståndsfinansierade länders tillgång till vaccin genom givarfinansierade doser.¹¹

Covax princip för allokering av vaccindoser sker i enlighet med på förhand fastställda kriterier och organiseras av Independent Allocation Validation Group (IAVG) samt Joint Allocation Taskforce (JAT). JAT, som består av representanter från GAVI och WHO, ansvarar för att ta fram förslag på hur doser bör allokeras baserat på population, kapacitet och vaccinationstäckning. Förslaget granskas sedan av tolv fristående experter på IAVG. I ett dokument från november 2020 framgår det att allokeringen av doser kommer att ske i två faser. I ett första skede skulle deltagande länder få tillgång till vaccin för att kunna vaccinera 20 procent av den totala populationen. När detta var uppnått skulle vaccin allokeras för att utvidga vaccinationerna. Vid kraftigt begränsat utbud av vaccin skulle allokeringen i stället utgå från riskbedömningar av deltagande länder.¹²

Den 23 juni 2021 konstaterade Gavi att *dose sharing* har blivit en viktig komponent i Covax distribuering av vaccindoser.¹³ I första hand har detta kommit att avse donerade doser till AMC-länder. Covax har allokerat 873 miljoner donerade doser av vaccin mot covid-19 vid oktober 2022, varav Sverige har allokerat 10,56 miljoner vaccindoser till Covax. Av dessa har 6 598 290 levererats till mottagarländer. Totalt sett har 810 miljoner donerade doser levererats till mottagarländer. Inkluderat de donerade vaccindoserna har Covax sammanlagt allokerat 1,9 miljarder vaccindoser och levererat 1,8 miljarder doser.¹⁴

4.2.2 Team Europe

I april 2020 lanserade EU initiativet ”Team Europe” med huvudsyftet att stödja partnerländer med akuta humanitära behov till följd av pandemin. Team Europe-stödet är särskilt inriktat på krisinsatser för att möta humanitära behov, förstärkning av hälso- och sjukvården och systemen för vatten och sanitet samt lindring av pandemins socioekonomiska

¹¹ Gavi The Vaccine Alliance (2020-09-03). *COVAX explained*. <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained>.

¹² WHO (2022-09-09). Allocation Mechanism for Covax Facility Vaccines. Explainer for countries based on commonly asked questions. November 2020.

¹³ Gavi The Vaccine Alliance (2021-06-23). *What does COVAX's latest supply forecast tell us?* <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-does-covaxs-latest-supply-forecast-tell-us>

¹⁴ Unicef. *Covid-19 Market Dashboard*. <https://www.unicef.org/supply/covid-19-market-dashboard>.

effekter. Via Team Europe har 46 miljarder euro mobiliserats för EU:s globala respons mot pandemin. Däribland har fem miljarder euro getts som stöd för Covax. Team Europe är även den aktör som donerat flest vaccindoser i Afrika med ett mål om 450 miljoner donerade doser till sommaren 2022.¹⁵

Trots att alla EUMS och EES-länderna anslöt sig som självfinansierade länder via Team Europe till Covax, och medföljande avgift betalades av kommissionen,¹⁶ valde EU/EES att inte ta emot doser från Covax för egna behov.

4.2.3 COVID-19 Vaccine Delivery Partnership (CoVDP)

I januari 2022 etablerade WHO, Unicef och Gavi COVID-19 Vaccine Delivery Partnership (CoVDP). CoVDP bygger på existerande resurser globalt, regionalt och inom länder och syftar till att stödja leverans av vaccin mot covid-19 i låginkomstländer. Mer specifikt handlar initiativet om att tillhandahålla operativt stöd till länder som i januari 2022 hade en vaccinationstäckning på 10 procent eller mindre. Vid den tidpunkten innebär det att 34 länder, flera i Afrika, omfattades av det operativa stödet.¹⁷

Inom CoVDP tillhandahålls bland annat ett verktyg för planering av efterfrågan inklusive en kommunikationsmall, en guide för användning av beteendemässiga och sociala drivkrafter som kan bidra till ökad vaccinationsvilja och fler vaccinationer och guide för en samhällsbaserad inriktning i arbetet. Även insatser mot missinformation är en del av CoVDP.¹⁸ I augusti 2022 hade den genomsnittliga vaccinationstäckningen i de 34 länderna ökat från 3 procent till 17 procent. 25 länder hade nått över 10 procent och 13 av dem hade passerat 20 procent. Tre av länderna hade en vaccinationstäckning över 30 procent.¹⁹

¹⁵ Europeiska rådet (2022-03-18). *Globala solidaritetsinsatser under coronapandemin*. <https://www.consilium.europa.eu/sv/policies/coronavirus/global-solidarity/>.

¹⁶ Europeiska kommissionen (2020-08-31). *Coronavirus Global Response: Commission joins the COVID-19 Vaccine Global Access Facility (COVAX)*. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1540.

¹⁷ WHO. *COVID-19 Vaccine Delivery Partnership*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-delivery-partnership>.

¹⁸ WHO. *Generating acceptance and demand for COVID-19 vaccines*.

<https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax/covid-19-vaccine-country-readiness-and-delivery/acceptance-and-demand>.

¹⁹ Covid-19 Vaccine Delivery Partnership (2022-09-29). Situation Report August 2022.

4.3 Sveriges avyttring av vaccin mot covid-19

I budgetpropositionen för 2022 avsattes 2 100 miljoner kronor inom biståndsramen för ökad tillgång till vaccin under 2022. För 2023 beräknas 2 000 miljoner avsättas för samma ändamål men innehållet i budgetpropositionen för 2023 är ännu inte fastställt.

I en extra ändringsbudget för 2022 utvidgades anslaget 1:6 *Bidrag till folkhälsa och sjukvård* till att omfatta utgifter för att skänka vaccindoser mot covid-19. Regeringen bemyndigades att under 2022 besluta att till andra stater, Covax eller andra internationella organisationer skänka överskott av vaccindoser som inte behövs för att säkerställa det nationella behovet och som inte kan avräknas som bistånd.²⁰ När vaccindoser mot covid-19 skänks bort finns bestämmelser inom OECD/DAC om vad som får räknas mot biståndsramen. Beslutet möjliggör därför för Sverige att skänka vaccin som överstiger OECD/DAC:s rapporteringsdirektiv kring vilket belopp per vaccindos som kan rapporteras som bistånd.

Flera aktörer är involverade i Sveriges arbete med global tillgång till vaccin mot covid-19. Regeringen har bland annat gett Folkhälsomyndigheten i uppdrag att dels bedöma och redovisa kommande behov av vaccin mot covid-19 i Sverige, dels bedöma och redovisa förväntat och faktiskt överskott av vaccin mot covid-19²¹. Folkhälsomyndighetens bedömningar ligger till grund för beslut om överskott som kan avyttras. Folkhälsomyndigheten ansvarar även i vissa fall för transport och logistik av donerade vaccin till mottagande länder. För detta ändamål kan Folkhälsomyndigheten rekvirera medel från Sida.²²

Parallellt med Folkhälsomyndighetens uppdrag ansvarar Socialdepartementet för att se till att det nationella behovet av vaccin mot covid-19 är säkerställt innan beslut om donation eller vidareförsäljning tas. Vaccinsamordnaren, tillsammans med Utrikesdepartementet, ansvarar för att identifiera möjligheter till avyttring. Utrikesdepartementet hanterar därtill frågor relaterat till avtal om donation och kontakter med potentiella mottagarländer samt förbereder regeringsbeslut om att ingå donationsavtal.

²⁰ Prop. 2021/22:221 s. 26.

²¹ Regeringsbeslut 2021-12-22, S2021/08239 (delvis).

²² Regeringsbeslut 2021-12-16, Regleringsbrev för budgetåret 2022 avseende Styrelsen för internationellt utvecklingssamarbete (Sida), dnr UD2021/03163, UD2021/12174, UD202117889 (delvis) m.fl.

4.3.1 Sveriges donationer av vaccin mot covid-19

Beslut om Sveriges donationer för 2021 finns redovisade i delbetänkandet (SOU 2022:3). Sveriges donationer till vaccinsamarbetet Covax har fortsatt under 2022. Den 14 januari 2022 beslutade regeringen att donera 500 000 doser vaccin mot covid-19 av märket Janssen till låg- och medelinkomstländer via Covax.²³ Regeringen beslutade den 24 februari att Sverige ska donera upp till 1 500 000 doser vaccin av märket Pfizer/BioNTech till Covax. Doserna ska dras från kommande leveranser till Sverige under våren 2022.²⁴ Den 12 maj 2022 beslutade regeringen att 950 000 doser vaccin av märket Pfizer/BioNTech ska doneras till Covax. 750 000 av dessa doser var avsedda för vaccination av barn.²⁵

Sverige har dessutom genomfört flera bilaterala donationer. Den 25 maj 2022 beslutade regeringen att donera 100 000 doser vaccin mot covid-19 av märket Pfizer/BioNTech till Tunisien för att landet ska kunna erbjuda befolkningen en tredje dos.²⁶ Under hösten 2022 har regeringen beslutat att genomföra flera donationer med uppdaterat vaccin. Den 13 september 2022 beslutade regeringen om en donation på 500 000 doser uppdaterat vaccin mot covid-19 av märket Pfizer/BioNTech till Ukraina.²⁷ Den 10 oktober 2022 beslutade regeringen att donera 310 000 doser uppdaterat vaccin av märket Pfizer/BioNTech till Rwanda med anledning av att Rwanda har uttryckt behov av lika många doser till en påfyllnadskampanj under hösten.²⁸ Den 13 oktober 2022 beslutade regeringen att även donera upp till 700 000 doser vaccin av märket Moderna till Guatemala.²⁹ Sammanlagt, inkluderat bilaterala donationer, har Sverige enligt nuvarande siffror från Unicef donerat 12 055 890 vaccindoser, varav 7 598 290 doser har levererats.³⁰

Därtill har Sverige inom ramen för de EU-gemensamma vaccinavtalen åtagit sig att organisera vidareförsäljning till ett flertal länder

²³ Regeringsbeslut 2022-01-13, dnr UD2022/00407.

²⁴ Regeringsbeslut 2022-02-24, dnr: UD2022/03042.

²⁵ Regeringsbeslut 2022-05-12, dnr: UD2022/07695.

²⁶ Regeringskansliet (2022-05-25). *Regeringen donerar covid-19-vaccin till Tunisien*. <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2022/05/regeringen-donerar-covid-19-vaccin-till-tunisien>.

²⁷ Regeringsbeslut 2022-09-13, dnr: UD2022/13075.

²⁸ Regeringsbeslut 2022-10-06, dnr: UD2022/14353.

²⁹ Regeringsbeslut 2022-10-13, dnr: UD2022/14799.

³⁰ Unicef. *Covid-19 Market Dashboard*. <https://www.unicef.org/supply/covid-19-market-dashboard>.

och har också varit koordinator och förmedlat donerade vaccindoser från medlemsländerna till Covax för vaccinen från AstraZeneca, Moderna och framöver från Sanofi/GSK.

Kommittédirektiv 2020:59

Tillgång till vaccin mot covid-19

Beslut vid regeringssammanträde den 20 maj 2020

Sammanfattning

En särskild utredare, som ska fungera som nationell samordnare, ska som en del i regeringens strategi för vaccin mot sjukdomen covid-19 förbereda för att Sverige ska få tillgång till kommande vaccin mot covid-19. Syftet med uppdraget är att skapa förutsättningar och utarbeta en handlingsplan för att Sverige ska få tillgång till ett eller flera kommande vaccin mot covid-19 i sådan utsträckning att de nationella behoven tillgodoses. I uppdraget ingår att beakta internationella behov och de processer som pågår i fråga om solidarisk tillgång och rättvis fördelning globalt.

Samordnaren ska bl.a.

- identifiera intressanta vaccnutvecklingsprojekt och i dialog med berörda vaccnutvecklare bevaka projektens framskridande,
- identifiera strategiska vägval för att skapa förutsättningar för en nationell tillgång till vaccin mot covid-19,
- utarbeta en handlingsplan för Sveriges agerande för tillgång till vaccin mot covid-19 så snabbt och effektivt som möjligt,
- verka för att Sveriges agerande vad gäller tillgång till vaccin mot covid-19 sker på ett sätt som bidrar till och är samordnat med internationella behov och processer.

Samordnaren ska fortlöpande informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om arbetet. En kortfattad delrapport ska lämnas senast den 31 augusti 2020. Delrapporten ska innehålla en plan för samordnarens fortsatta arbete. En andra delrapport ska lämnas senast den 1 juni 2021. Denna delrapport ska innehålla en redovisning av det arbete som har bedrivits och resultatet av detta samt en plan för det fortsatta arbetet. En slutredovisning av uppdraget ska ske senast den 28 januari 2022 om inte vaccintillgång eller kunskapsläge tillåter att slutrapport lämnas tidigare.

Bakgrund

Utbrottet av covid-19

Flera sjukdomsfall med luftvägssymtom och lunginflammation uppmärksammades i staden Wuhan i Kina i slutet av december 2019. I början av 2020 meddelade den lokala hälsomyndigheten i Wuhan att viruset var en ny typ av coronavirus, SARS-CoV-2, som orsakar sjukdomen covid-19. Kort därefter rapporterades bekräftade fall av covid-19 från Kinas samtliga provinser samt från ett stort antal länder världen över. Det första fallet av covid-19 i Sverige bekräftades 31 januari 2020. I början på mars sågs allt fler fall i Sverige, då framför allt med koppling till resor till norra Italien. En månad senare hade fall av covid-19 observerats i samtliga svenska regioner och man kunde konstatera att en omfattande smittspridning skedde i hela samhället, med en hög belastning på sjukvården och en stor generell samhällspåverkan som följd. För att minska sjukdomens negativa effekter på samhället har en rad åtgärder genomförts, till exempel har det beslutats om allmänna råd för att i största möjliga mån minska sociala kontakter samt en förordning om att förbjuda offentliga sammankomster med fler än 50 personer. Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag av regeringen att samordna arbetet med utökad provtagning av covid-19. Regeringen har också fattat en rad andra beslut som är nödvändiga för att värna människors liv, hälsa och jobb. Världshälsoorganisationen (WHO) klassade utbrottet av covid-19 som en global pandemi i mitten av mars 2020, och det stod i ett tidigt skede klart att utbrottets effekter riskerade att bli mycket omfattande, framför allt ur ett hälsoperspektiv men också ur ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Vaccinutveckling för covid-19

För att bekämpa pandemin och för att skydda riskgrupper är det viktigt att få fram ett effektivt och säkert vaccin som solidariskt kan fördelas till världens länder och människor, i linje med Agenda 2030 för hållbar utveckling om att inte lämna någon utanför. I dagsläget finns inget vaccin mot covid-19. Frågan om avsaknad av vaccin är i grunden ett globalt problem som kräver globala lösningar. Att ta fram ett vaccin tar vanligtvis lång tid. Rigorösa tester behöver genomföras och tillstånd från myndigheter krävs bland annat för att få genomföra kliniska tester. Innan ett vaccin kan börja säljas krävs också marknadsgodkännande. Samma krav på säkerhet och effekt behöver ställas på vaccin mot covid-19 även om pressen är stor att få fram vaccin snabbt. Mer än 100 utvecklingsprojekt för vaccin mot covid-19 pågår världen över, med lovande projekt även i Sverige, och utvecklingen sker i en aldrig tidigare skådad takt. Ett tiotal av vaccinutvecklingsprojekten i världen har gått in i klinisk fas vilket innebär att de har börjat testas på människor. Regeringen har i vårändringsbudgeten (Prop. 2019/20:99) för 2020 lämnat förslag om 100 miljoner kronor till forskning med direkt koppling till covid-19 såsom utveckling av läkemedel och vaccin. Vetenskapsrådet kommer dessutom att stärka den grundläggande virusforskningen med 100 miljoner kronor under åren 2020–2024 och forskare som tidigare fått anslag kan styra om sina projekt till forskning om covid-19.

Vaccin tillverkas genom avancerade biologiska tillverkningsprocesser i anpassade lokaler. För vissa vaccin kan det ta upp till tre år att tillverka en omgång färdigt vaccin. I Europa finns stor tillverkningskapacitet för vacciner men vi vet ännu inte vilken typ av tillverkningsprocess som kommer att behöva användas för kommande vaccin för covid-19. I Sverige finns i dag ingen tillverkning av något kommersiellt vaccin för injektion men det finns ett antal lovande forskningsprojekt. Produktions- och distributionskedjor för läkemedel och vaccin är sårbara och ofta beroende av samarbeten över landsgränser. I dagsläget finns inte tillräcklig produktionskapacitet i världen för de covid-19-vaccin som utvecklas. Denna kapacitet behöver byggas upp och olika länder behöver bidra i olika delar av produktionskedjan vilket även innefattar moment som till exempel att fylla och förpacka sprutor.

Internationella processer

Covid-19 förklarades den 30 januari 2020 av WHO som ett internationellt hot mot människors hälsa, så kallad PHEIC (Public Health Emergency of International Concern). Med anledning av utbrottet av covid-19 beslutade regeringen att under 2020 avsätta 40 miljoner kronor till WHO:s krisfond (Contingency Fund for Emergencies). Fonden är central för WHO:s möjligheter att agera vid hälso-relaterade kriser och fonden bidrar därmed till det globala arbetet mot hälsohot och för stärkt folkhälsa.

Sverige bidrar även med 100 miljoner kronor till FN:s humanitära respons för covid-19. Bidraget kommer att gå till FN:s barnfond (Unicef) och FN:s flyktingkommissariat (UNHCR) men också till Internationella rödakorskommittén (ICRC).

Inom WHO har EU:s medlemsländer tagit ett initiativ till en resolution om covid-19, som bland annat fokuserar på att säkerställa en likvärdig tillgång till vaccin globalt, när ett sådant finns tillgängligt. I resolutionen uppdras åt WHO att, i konsultation med medlemsstater, internationella organisationer, civilsamhället och den privata sektorn, skyndsamt identifiera och föreslå alternativ när det gäller hur man kan skala upp utveckling, tillverkning och distribution av diagnostik, läkemedel och vaccin i kampen mot covid-19, vilket ska ske på ett transparent och likvärdigt sätt och utan dröjsmål.

Aktiviteten inom EU har varit hög och ett stort antal möten på hälsoministernivå med fokus på hanteringen av covid-19 har ägt rum, bland annat med fokus på vaccinfrågan. Europeiska kommissionen har på hög politisk nivå betonat vikten av ett vaccin för att samhället ska kunna återgå till det normala. Sverige har uttryckt stöd för att en vaccinplan tas fram på EU-nivå och att detta bör ske i nära samarbete med berörda nationella myndigheter inom ramen för EU:s hälsosäkerhetskommitté (HSC). Sveriges utgångspunkt är att planens fokus ska ligga på sådant som ger mervärde att samarbeta om på EU-nivå. Det kan handla om att samordna produktion av vaccin i EU, kartlägga möjliga produktionsanläggningar och genomföra gemensamma upphandlingar. EU kan också spela en viktig roll som en stor aktör inom den globala handelspolitiken vilket kan vara viktigt för tillgången till vaccin mot covid-19. Sverige har vidare deltagit i det arbete som bedrivs av HSC och som syftar till att underlätta

informationsutbyte och koordinering mellan medlemsstater i frågor som rör gränsöverskridande hälsohot.

Europeiska kommissionen har tagit många initiativ på forskningsområdet inom ramen för EU:s ramprogram för forskning Horisont 2020. Bland annat har kommissionen anslagit cirka 50 miljoner euro till 18 forskningsprojekt som involverar forskargrupper från länder både inom och utanför EU. Flera av de finansierade projekten syftar till att utveckla nya vacciner. Inom ramen för Horisont 2020 samarbetar EU och läkemedelsindustrin i initiativet för innovativa läkemedel, där åtta projekt med fokus på diagnos och behandling av covid-19 valts ut för finansiering. Kommissionen har även gett finansiellt stöd på cirka 80 miljoner euro till CureVac, en innovativ vaccintvecklare i Tyskland, i syfte att stödja framtagandet av ett vaccin mot covid-19.

Som ett svar på det internationella uppdraget ACT-acceleratorn (ACT Accelerator – Access to COVID-19 tools) lanserade Europeiska kommissionen den 4 maj tillsammans med en rad länder och internationella aktörer en löpande process för resursmobilisering för vacciner, behandling och diagnostik för covid-19. Under resursmobiliseringskonferensen den 4 maj bidrog Sverige med 4,6 miljoner euro till UN covid-19 Multi Partner Trust Fund, och Sveriges statsminister gjorde ett framträdande till stöd för processen. En plattform för att samordna och underlätta det globala arbetet kommer att etableras utifrån mötet, med utgångspunkter från de tre prioriteringarna vacciner, behandling och diagnostik. Som en del i arbetet har Storbritannien genom Department for International Development (DfID) tagit fram en intressant analys och förslag till modell för internationell gemensam finansiering och riskdelning för vacciner. WHO kommer att fungera som sekretariat för ACT-acceleratorn. De exakta formerna är fortfarande oklara.

Roller och ansvar vid en pandemi

Enligt 1 kap. 8 § smittskyddslagen (2004:168) ansvarar varje region för att behövliga smittskyddsåtgärder vidtas inom regionens område. Vidare ansvarar Folkhälsomyndigheten enligt 1 kap. 7 § för samordning av smittskyddet på nationell nivå. Myndigheten ska också ta de initiativ som krävs för att upprätthålla ett effektivt smittskydd. I uppdraget ingår att följa och vidareutveckla smittskyddet samt

följa och analysera det epidemiologiska läget nationellt och internationellt. Socialstyrelsen samordnar regionernas och kommunernas krisberedskap inom hälso- och sjukvård och socialtjänst inför allvarliga händelser. Myndigheten utfärdar föreskrifter om ordination och praktisk hantering av läkemedel inom hälso- och sjukvården, inklusive vaccinationsverksamhet.

Tillgång till vaccin mot en pandemisk influensa säkerställs i nuläget genom att Folkhälsomyndigheten på regeringens uppdrag upphandlar avtal med tillgängliga vaccintillverkare. Dessa åtar sig att vid en influensapandemi leverera det vaccin som behövs för att kunna erbjuda befolkningen skydd. Om en pandemi deklarerats av WHO, kan staten köpa in det vaccin som man då bedömer behövs. Vid en influensapandemi har Folkhälsomyndigheten möjlighet att utfärda rekommendationer med förslag på vaccinationsplan och prioritetsordning. Utifrån dessa rekommendationer erbjuder regionerna vaccination till sina invånare. Vaccin mot pandemisk influensa finansieras av staten.

I regeringens strategi för vaccin mot covid-19 ingår förutom det aktuella samordnaruppdraget bland annat ett uppdrag till Folkhälsomyndigheten, som beslutas samma dag som dessa direktiv, om att upprätta en nationell vaccinationsplan för covid-19. Vaccinationsplanen ska bland annat innefatta en prioritetsordning samt en plan för distribution och hantering av vaccin. Dessutom ingår i Folkhälsomyndighetens uppdrag att göra en uppskattning av vilka volymer av vaccin som behövs baserat på potentiella tillgängliga vaccintyper inför kommande inköp och att bedöma kostnaderna för inköp, distribution och hantering av vaccin. I uppdraget ingår även att utreda hur vaccinering mot covid-19 kan införas i det nationella vaccinationsregistret och att redovisa konsekvenserna av detta för staten och regionerna och i förekommande fall effekterna av förslaget när det gäller den enskildes personliga integritet.

Uppdraget att identifiera intressanta vaccinutvecklingsprojekt och i dialog med berörda vaccinutvecklare bevaka projektens framskridande

Det pågår ett stort antal utvecklingsprojekt för vaccin mot covid-19 över hela världen. Även i Sverige pågår lovande projekt. De flesta av projekten befinner sig i pre-klinisk fas men ett tiotal vaccinkandida-

ter har börjat prövas på människa och befinner sig alltså i klinisk fas. Många, kanske de allra flesta, av projekten kommer att misslyckas med att få fram ett effektivt och säkert vaccin men förhoppningen är att några kommer att lyckas. Kliniska prövningar av vaccinkandidater kommer att behöva genomföras på ett rigoröst och säkert sätt. Här kan Sveriges regioner komma att vara viktiga aktörer. Vetenskapsrådet har uppdragits att tillfälligt öka stödet till kliniska studier Sverige, ett samarbete mellan Sveriges sex samverkansregioner som finansieras och stöds av Vetenskapsrådet, i syfte att förbättra förutsättningarna för kliniska studier med koppling till covid-19 (U2020/02602/F). Uppdraget inkluderar vaccinstudier.

Samordnaren ska därför

- följa utvecklingen av vaccinkandidater och identifiera de mest intressanta projekten,
- upprätta kontakter och i dialog med berörda vaccinutvecklare bevaka projektens framskridande,
- i samverkan med regionerna undersöka möjligheterna att få kliniska prövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige.

Uppdraget att identifiera strategiska vägval för att skapa förutsättningar för en nationell tillgång till vaccin mot covid-19

Det kommer att bli stor efterfrågan på att köpa, eller förboka, vaccin från de vaccinutvecklingsprojekt som bedöms vara framgångsrika. Även om processer pågår för att vaccin mot covid-19 ska fördelas solidariskt till världens länder behöver Sverige bevaka befolkningens intressen vad gäller att få del av de vaccindoser som potentiellt kommer att tillverkas av effektiva och säkra vaccin.

Samordnaren ska därför

- identifiera strategiska vägval för att skapa förutsättningar för en nationell tillgång till vaccin mot covid-19,
- utarbeta en handlingsplan för Sveriges agerande för tillgång till vaccin mot covid-19 så snabbt och effektivt som möjligt,
- belysa utmaningar för genomförandet av uppdraget.

Uppdraget att verka för att Sveriges agerande vad gäller tillgång till vaccin mot covid-19 sker på ett sätt som bidrar till och är samordnat med internationella processer

Covid-19-pandemin berör hela världen och en rad internationella processer pågår för att garantera en solidarisk och rättvis fördelning av ett kommande vaccin mellan världens länder och befolkningar. Det finns en potentiell risk för att frågan om tillgång och fördelning om den inte hanteras väl kan spä på redan spända internationella relationer och medföra en negativ geo-politisk situation.

De nordiska ländernas hälsoministrar träffas regelbundet och samarbetar inom olika områden. Kontakterna har ökat med anledning av covid-19. Vad gäller EU-samarbetet kan vaccinrelaterat arbete som bedrivs på EU-nivå bidra till att säkerställa tillgång till vaccin mot covid-19. I artikel 5.1 i Europaparlamentets och rådets beslut 1082/2013/EU om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa anges att unionens institutioner och de medlemsstater som så önskar kan genomföra ett gemensamt upphandlingsförfarande för att köpa in medicinska produkter mot gränsöverskridande hälsohot. Det färdiga avtalet, ett s.k. Joint Procurement Agreement (JPA), godkändes av Europeiska kommissionen i april 2014. Det initiala syftet med avtalet var just att säkerställa vaccin mot pandemisk influensa. EU:s hälsosäkerhetskommitté (HSC) som syftar till att underlätta informationsutbyte och koordinering mellan medlemsstater i frågor som rör gränsöverskridande hälsohot, har fått mandat att ta fram en vaccinplan på EU-nivå vilket kan få konsekvenser för tillgången till och fördelningen av ett vaccin mot covid-19. Ytterligare initiativ kan komma att tas på EU-nivå.

På global nivå sker genom arbetet kring ACT-acceleratorn ett brett samarbete mellan offentliga och privata organisationer och näringsliv, civilsamhället, globala hälsoinstitutioner, forskningsinstitutioner, stiftelser med flera. Även inom FN-systemet pågår processer för att garantera en solidarisk fördelning av ett kommande vaccin till världens länder.

Samordnaren ska därför

- verka för att Sveriges agerande vad gäller tillgång till vaccin mot covid-19 sker på ett sätt som bidrar till och är samordnat med internationella behov och processer,

- beakta det globala arbetet för en rättvis och jämlik tillgång till vaccin utifrån behov och lokala förutsättningar och medverka till att nationella intressen inte resulterar i onödiga internationella spänningar och konflikter,
- föra en dialog med företrädare inom andra länder, främst inom Norden och inom EU, i syfte att utveckla gemensamma synsätt och att bidra till gemensamma lösningar,
- utreda förutsättningarna för samarbete med andra länder, främst inom Norden och inom EU,
- följa arbetet på EU-nivå vad gäller vaccin mot covid-19 och verka för Sveriges tillgång till vaccin,
- följa arbetet på FN-nivå vad gäller vaccin mot covid-19 och verka för Sveriges tillgång till vaccin,
- bidra till att hitta hållbara finansieringslösningar för att ta fram, producera och distribuera vaccin mot covid-19,
- göra en bedömning av förutsättningarna för Joint Procurement Agreement att vara en del av lösningen för Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19.

Konsekvensbeskrivningar

Samordnaren ska bedöma de administrativa, organisatoriska och ekonomiska konsekvenserna av de åtgärder som föreslås och särredovisa dessa uppdelat på staten respektive regionerna. Om förslagen påverkar den kommunala självstyrelsen, ska de särskilda överväganden som gjorts i enlighet med 14 kap. 3 § regeringsformen redovisas.

Kontakter och redovisning av uppdraget

Uppdraget ska genomföras med stöd av en expertgrupp som kan bidra till att hantera de frågor som ingår i uppdraget. Samordnaren ska samarbeta med Folkhälsomyndigheten i myndighetens uppdrag om att upprätta en nationell vaccinationsplan för covid-19 och i övrigt samverka med myndigheten. Samordnaren ska även samverka med Läkemedelsverket, Upphandlingsmyndigheten, Sida och övriga

för uppdraget relevanta myndigheter. Vidare ska samordnaren samråda med regionerna och Sveriges Kommuner och Regioner samt med Life-science kontoret vid Näringsdepartementet. Samordnaren ska också föra en dialog med andra berörda aktörer såsom patient- och professionsföreningar samt läkemedelskommittéerna. I den mån det bedöms lämpligt ska samordnaren även föra dialog med andra pågående utredningar, bland annat Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09).

Samordnaren ska fortlöpande informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om arbetet. En delrapport ska lämnas senast den 31 augusti 2020. Delrapporten ska innehålla en plan för samordnarens fortsatta arbete. En andra delrapport ska lämnas senast den 1 juni 2021. Denna delrapport ska innehålla en redovisning av det arbete som har bedrivits och resultatet av detta samt en plan för det fortsatta arbetet.

Uppdraget ska slutrapporteras senast den 28 januari 2022 om inte vaccintillgång eller kunskapsläge tillåter att slutrapport lämnas tidigare.

(Socialdepartementet)

Kommittédirektiv 2021:106

Tilläggsdirektiv till Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S 2020:07)

Beslut vid regeringssammanträde den 3 november 2021

Ändring i uppdraget och förlängd tid för uppdraget

Regeringen beslutade den 20 maj 2020 kommittédirektiv om tillgång till vaccin mot covid-19 (dir. 2020:59). Enligt direktiven skulle uppdraget slutredovisas senast den 28 januari 2022.

Utredaren har lämnat delrapporter den 31 augusti 2020 och den 27 maj 2021.

Uppdraget ändras bl.a. enligt följande:

- Utredaren ska inte längre, efter att en delredovisning har lämnats, arbeta med uppdragen i de ursprungliga direktiven. Det innebär att utredaren ska avsluta uppdraget att identifiera intressanta vaccinutvecklingsprojekt och i dialog med berörda vaccinutvecklare bevaka projektens framskridande, uppdraget att identifiera strategiska vägval för att skapa förutsättningar för en nationell tillgång till vaccin mot covid-19, samt uppdraget att verka för att Sveriges agerande vad gäller tillgång till vaccin mot covid-19 sker på ett sätt som bidrar till och är samordnat med internationella processer.
- Utredaren ska i stället verka för att säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 bland annat genom EU-gemensamma förhandlingar och identifiera möjligheter att avyttra vaccin mot covid-19.

Utredningstiden förlängs. Uppdraget ska i stället slutredovisas senast den 30 juni 2023. De delar som utredaren enligt de ursprungliga direktiven skulle slutredovisa den 28 januari 2022, ska i stället redovisas i form av en delredovisning samma datum. Med den delredovisningen avslutas uppdragen i de ursprungliga direktiven.

Säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19

Regeringen beslutade den 22 juni 2020 (S2020/05504) att Sverige ska delta i EU-gemensamma upphandlingar för att säkra tillgången till vaccin mot covid-19. Avtalet innebär att Europeiska kommissionen kan teckna förköpsavtal med flera olika vaccinutvecklare för Sveriges räkning. Beslutet att Sverige ska delta i EU:s gemensamma upphandlingar av vaccin mot covid-19 innebar ett avgörande strategiskt vägval för hur Sverige fortsatt ska bedriva arbetet med att få tillgång till vaccin mot covid-19.

Utredaren ska därför:

- verka för att säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 bland annat genom EU-gemensamma förhandlingar.

Möjliggöra avyttring av överskott av vaccin mot covid-19

Sverige har inom ramen för EU:s strategi för vacciner mot covid-19 ingått avtal med vaccintillverkare om att köpa vaccin i större volymer än det nationella behovet. Det kommande överskottet är ett resultat av att EU satsat på flera olika teknologier ("plattformar") och på minst två tillverkare per plattform. Allt detta har gjorts i syfte att säkerställa tillgång till vaccin som godkänns, är säkra och effektiva, och där tillverkaren kan leverera de volymer som behövs.

Överskottet kan, för att undvika kassation, avyttras genom donation, vidareförsäljning till ett pris som motsvarar Sveriges inköpspris eller vidareförsäljning med rabatt. Donation kan göras av de vaccindoser för vilka kostnaderna till fullo kan avräknas från biståndsramen. Vidareförsäljning bör i första hand ske till affärsmässiga villkor så att staten får tillbaka så mycket som möjligt av sina kostnader. I sista hand, för att undvika att vaccin kasseras, kan en möjlighet vara att vidareförsälja överskottsdoser med rabatt.

Avyttring kan även ske genom att volymer som Sverige åtagit sig att köpa flyttas från Europeiskakommissionens kontrakt till andra kontrakt, inklusive tillverkarnas kontrakt med Gavi Covax (en global vaccinupphandlingsmekanism). Avyttring av överskott bör i så stor utsträckning som möjligt ske innan överskottet levereras till Sverige.

Utredaren ska därför:

- föra en nära dialog med Folkhälsomyndigheten som samordnar och planerar distribution av vaccin till Sveriges regioner samt bedömer vad som utgör nationellt överskott av vaccin mot covid-19, och
- identifiera möjligheter till avyttring av vaccin mot covid-19 och löpande stämma av med Folkhälsomyndigheten vilka möjligheter som är relevanta utifrån Folkhälsomyndighetens bedömning av vad som utgör ett nationellt överskott.

Kontakter och redovisning av uppdraget

Utredaren ska löpande informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om möjligheter att avyttra vaccin genom vidareförsäljning, vidareförsäljning med prisrabatt eller donation.

Utredaren ska den 31 mars 2022, den 1 juni 2022, den 1 september 2022, den 1 december 2022 och den 31 mars 2023 muntligen informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om hur uppdraget enligt tilläggsdirektiven fortlöper.

Utredningstiden förlängs. Uppdraget ska i stället slutredovisas senast den 30 juni 2023. De delar som utredaren enligt de ursprungliga direktiven skulle slutredovisa den 28 januari 2022, ska i stället redovisas i form av en delredovisning samma datum. Med den delredovisningen avslutas uppdragen i de ursprungliga direktiven.

(Socialdepartementet)

Uppdatering av vetenskaplig översikt om utvecklingen av vaccin mot covid-19

Om rapporten

Denna rapport är en uppdaterad vetenskaplig översikt rörande utvecklingen av vaccin mot covid-19 som täcker tidsperioden januari till september 2022. En omfattande vetenskaplig rapport som beskrev de grundläggande principerna för de nya vaccinteknologierna, de regulatoriska procedurerna och evidensen för godkännandena av covid-19 vacciner i EU ingick som bilaga till delbetänkandet (SOU 2022:3). Den innehöll även data på uppföljning av vaccinernas säkerhet och effektivitet över tid och användning av vacciner i den breda befolkningen.

Den vaccinteknologi som kommit att användas mest i EU och USA under covid-19 pandemin är mRNA-vaccin. I Sverige har två mRNA-vacciner helt dominerat marknaden, varför denna rapport har fokuserat på denna typ av vacciner.

Efter de två första åren tog den globala utvecklingen av pandemin en oförutsedd vändning i december 2021 med den intensiva spridningen av SARS-CoV-2 omikronvarianter som var mer smittsamma och undkom vaccineffekten (*vaccine escape*) i större utsträckning än ursprungsvirus och tidigare virusvarianter av särskild betydelse. Detta har krävt nya vaccinstrategier med upprepade påfyllnadsdoser för att vidmakthålla skyddseffekten mot covid-19 och utvecklingen av uppdaterade bivalenta vacciner, vilket beskrivs i rapporten. Två olika bivalenta omikronvariant-anpassade vacciner godkändes av Europeiska läkemedelsverket (EMA) under september 2022.

Antalet vetenskapliga publikationer har vuxit exponentiellt under pandemiåren och omöjliggör en fullständig redovisning. Ett flertal systematiska genomgångar finns publicerade och dessa ligger bl.a. till grund för det urval av studier som redovisas i denna rapport.

Rapporten är skriven av Ingrid Uhnoo, docent inom infektions-sjukdomar och senior överläkare på Infektionskliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala, på uppdrag av Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S 2020:07).

Sist i rapporten finns förkortningar och referenslista.¹

1 Uppdaterad bakgrund om utvecklingen av covid-19 vacciner

Utvecklingen av covid-19-vacciner är en vetenskaplig bedrift som saknar motstycke i modern tid. Distribution av vaccindoser och massvaccinationsprogram i prioriterade riskgrupper startade i december 2020 i många länder i världen. I Sverige påbörjades vaccinationen den 27 december 2020 och hitintills (3 november 2022) har 24,9 miljoner vaccinationer rapporterats till nationella vaccinationsregistret. Globalt har fram till den 26 oktober 2022 12,9 miljarder vaccindoser administrerats och 68,2 procent av jordens befolkning har fått minst en dos enligt Vår Världs Data (*Our World in Data*) som regelbundet uppdateras [1]. Endast 23,4 procent av befolkningen i låginkomstländer hade vid samma tid fått minst en dos. I Sverige är vaccinationstäckningen 88,1 procent för minst en dos och 86,3 procent för minst två doser bland personer 12 år och äldre, 66,4 procent för tre doser bland personer 18 år och äldre och 79,5 procent för fyra doser bland personer 65 år och äldre.

Vaccinationsprogrammen mot covid-19 har varit en stor framgång och påtagligt ändrat pandemins förlopp. Enbart under det första året beräknas omkring 20 miljoner dödsfall ha förhindrats globalt till följd av covidvaccinationen [2]. Trots den smittsamma omikron-varianten och kraftiga smittökningen under början av 2022 gör vaccinerna fortsatt ett viktigt jobb med att ge skydd mot allvarlig covid-19 sjukdom, sjukhusinläggningar och död. Hittills har över 630 miljoner konfirmerade fall av covid-19 rapporterats i världen och 6,6 miljoner dödsfall. Världen befinner sig fortfarande i en akut pandemisk fas, men enligt WHO är vi nu i en lugnare fas med sjunkande dödstal och smittspridning av SARS-CoV-2. Emellertid fortsätter virus att förändras och det finns fortfarande många risker och osäkerheter i

¹ Referenserna numreras löpande i texten inom [hakparentes].

framtiden. För att få ytterligare kontroll på smittspridningen i världen behöver vaccintillgången förstärkas till låg- och mellan-inkomstländer.

Enligt WHO:s regelbundet uppdaterade sammanställning av covid-19-vacciner under utveckling i världen fanns den 1 november 2022 totalt 371 vaccinkandidater under prövning, varav 172 i klinisk utvecklingsfas och 199 i preklinisk utvecklingsfas [3]. Multipla teknologiska plattformar används för att producera kandidatvacciner och inkluderar såväl etablerade som nya vaccinteknologier [4]. Av de vanligaste kandidaterna i klinisk prövning utgörs 32 procent av proteinbaserade vacciner, 23 procent av mRNA-vacciner, 13 procent av virala vektorvacciner, 13 procent av inaktiverade helvirusvacciner, nio procent av DNA-vacciner och fyra procent av VLP (viruslika partiklar)-vacciner.

Av de 172 vaccinkandidaterna i klinisk prövning ges majoriteten med injektion (91 %) och i två doser (56 %). Fyrtio kandidater (23 %) testas i en-doschema. Det finns 13 vaccinkandidater i utveckling som ges via nässprej.

Den 5 november 2022 fanns 47 vacciner godkända av minst en nationell myndighet i världen. WHO hade då 11 godkända vacciner på sin EUL-lista över nödanvändning (*Emergency Use Listing*). I EU finns sex godkända vacciner – två mRNA-vacciner (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech och Spikevax®, Moderna), två vektorbaserade vacciner (Vaxzevria® AstraZeneca, och Jcovden®, Janssen), ett proteinbaserat vaccin (Nuvaxovid®, Novavax) och ett inaktiverat helvirus vaccin (Covid-19 vaccine Valneva®). Ansökan om godkännande av två proteinbaserade vacciner (Vidprevtyn®, Sanofi Pasteur, och Skycovion®, SK Chemicals GmbH) är under bedömning av EMA och tre vaccinkandidater (Sputnik V®, Gamaleya, Covid-19 vaccine HIPRA (PHH-1V) och Covid-19 vaccine (Vero cell) inactivated®, Sinovac) är under löpande granskning (*rolling review*).

I Sverige har Pfizer/BioNTechs och Modernas mRNA-vacciner dominerat marknaden under hela pandemin. Undantaget var under några månader i början av 2021 då även Astrazenecas adenovirusvektorvaccin användes. En sällsynt allvarlig biverkning med blodproppar i kombination med låga blodplättar (TTS, *thrombosis with thrombocytopenia syndrome*) visades associerad med vaccinet [5], varför indikationen begränsades i Sverige till viss åldersgrupp. Distributionen och användningen av vektorvaccinet avbröts helt den 23 juli 2021. Janssens adenovirusvektorvaccin godkändes lite senare än övriga (mars 2021) och kom aldrig till användning i det svenska

vaccinationsprogrammet. Novavax proteinbaserade adjuvanterade vaccin godkändes först 21 december 2021, då majoriteten av svenska befolkningen var fullvaccinerade och har kommit till mycket begränsad användning. Valnevas inaktiverade helvirusvaccin har inte upphandlats till Sverige.

2 Bakgrund omikron och andra SARS-CoV-2 virusvarianter

SARS-CoV-2 är som RNA-virus benäget att mutera. Mutationer (genetiska förändringar i arvsmassan) ackumuleras med ökande frekvens under infektioner och de som ger en fördel för virus överlever och kan spridas. Detta är en naturlig förväntad process och är ett led i virusets adaptation till människa. Övervakningssystem med helgenomsekvensering av virusstammar etablerades tidigt i pandemin och har förstärkts på nationell och internationell nivå. Virussekvenser samlas i en global databas (GISAID) som ger öppen tillgänglighet till genomiska data.

WHO har klassificerat vissa SARS-CoV-2 virusvarianter som varianter av särskild betydelse (*variants of concern*, VOC). WHO:s kriterier för VOC är om varianten är mer smittsam, ger allvarligare sjukdom eller om vacciner fungerar sämre än mot ursprungsviruset. De olika VOC har sinsemellan olika antal och typer av mutationer, men viktigast är att alla har mutationer i spikproteinets utseende från det hos ursprungsvirus som vaccinerna är baserade på. Ändringen kan försämra eller förstöra bindningsställen för neutraliserande antikroppar som vaccinet genererar och på så sätt i olika omfattning reducera skyddseffekten.

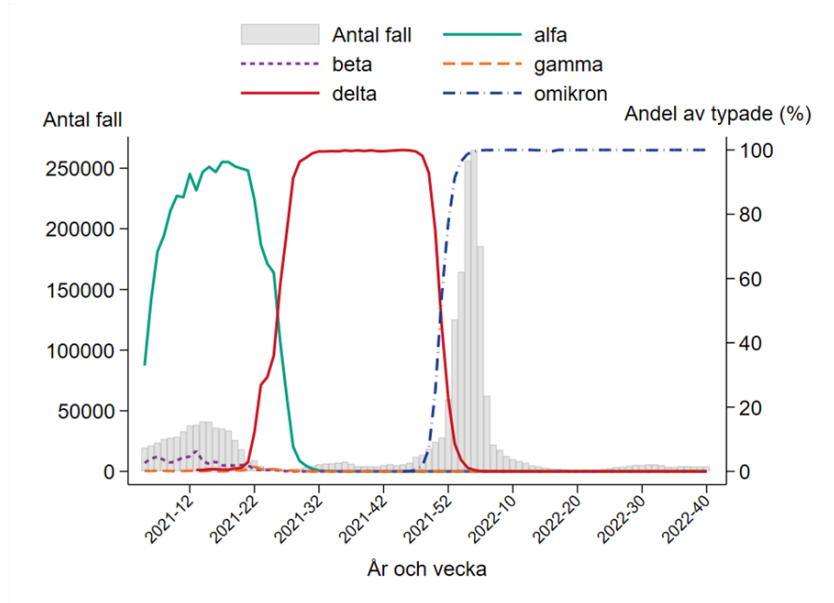
Fram till november 2021 hade WHO klassificerat fyra virusvarianter som VOC: alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1) och delta (B.1.617.2). Samtliga upptäcktes innan vaccinerna godkändes och började användas, men mer omfattande spridning startade senare. Varianterna har alla unika mutationer som medfört ökande smittsamhet och de har avlöst varandra i successiva epidemivågor. I Europa och Sverige ersattes ursprungsvirus (Wuhan) snabbt av alfa varianten följt av delta varianten under försommaren 2021. Data tyder på att delta ökade risken för allvarlig sjukdom och död jämfört med alfa varianten, men covid-19 vaccinerna hade fortsatt god effekt mot båda VOC. I november 2021 upptäcktes en ny oroväckande virusvariant (B.1.1.529) i Sydafrika med betydligt fler mutationer i spikproteinets än

tidigare VOC. WHO klassificerade den nya varianten som en VOC den 26 november 2021 och den namngavs till omikron [6]. Omikron är den mest antigenet skilda varianten från ursprungsvirus bland de VOC som identifierats. Omikron fick stor spridning i Sydafrika för att sedan snabbt få en omfattande global spridning. I nuläget utgör omikron 99,7 procent av sekvenser rapporterade till GISAID enligt WHO. Varianten karakteriseras av ökad smittsamhet och har visats undkomma vaccineffekten i betydligt större omfattning än tidigare VOCs. Omikron har infekterat många som tidigare vaccinerats eller genomgått naturlig infektion. Sjukdomsbilden har varit mildare för omikron jämfört med deltavarianten. För mer detaljer se avsnitt 5 nedan.

Under pandemins gång har flera undergrupper av omikronvarianten givit upphov till relativt kortvariga epidemivågor och successivt ersatt varandra. Aktuella virusvarianter av särskild betydelse är omikronvariantens undergrupper BA.1, BA.2, BA.4 och BA.5, som delar många av samma proteinmutationer. Globalt dominerar i nuläget (26 oktober 2022) omikronundervarianten BA.5 (77,1% av sekvenser till GISAID) i världen följt av BA.4 (inkluderande BA.4.6) (5,4%) och BA.2 (inkluderande BA.2.75) (4,3%). Nya undervarianter är på uppgång i olika delar av världen (se nedan).

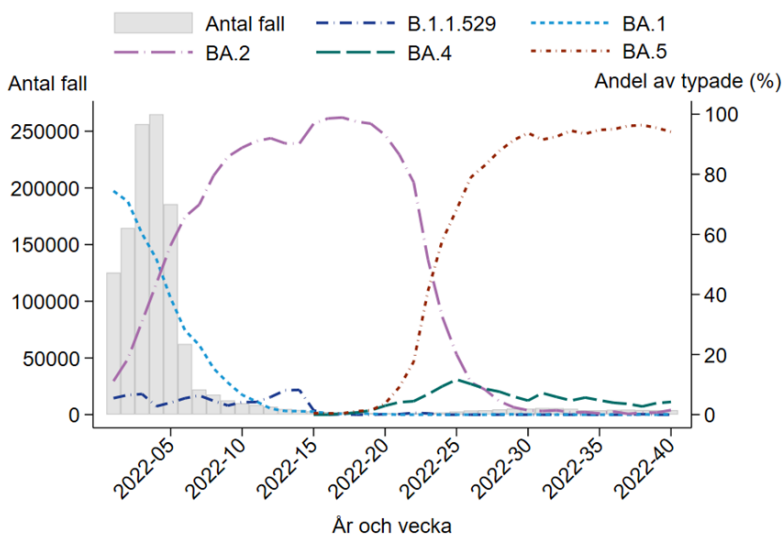
Folkhälsomyndigheten samlar information om vilka virusvarianter av särskild betydelse som cirkulerar i Sverige genom ett nationellt övervakningsprogram och de regionala smittskyddsenheterna. Myndigheten uppdaterar och sammanställer kontinuerligt statistiken, vilket illustreras i figur 1 och 2 nedan [7]. Förutom helgenomsekvensering har Folkhälsomyndigheten i sin övervakning av omikronvarianten initierat storskalig typning med typnings-PCR. I Sverige dominerar i nuläget omikron undervarianten BA.5 (92%).

Figur 1 Antal anmälda fall, samt andel av helgenomsekvenserade fall per virusvariant av särskild betydelse, vecka 5 år 2021 till vecka 40 år 2022. (Dataunderlaget är ofullständigt för de senaste två veckorna i grafen). Uppdaterad 2022-10-21.



Källa: Folkhälsomyndigheten.

Figur 2 Antal anmälda fall, samt andel av helgenomsekvenserade fall per undergrupp av omikron som klassificerats som varianter av särskild betydelse, vecka 1 till vecka 40 år 2022. (Dataunderlaget är ofullständigt för de senaste två veckorna i grafen). Uppdaterad 2022-10-21.



Källa: Folkhälsomyndigheten.

I övervakningen och analysen av genomsekvenser har WHO noterat en betydande pågående genetisk diversifiering av omikron i ytterligare (över 300) undervarianter. Dessa övervakas noggrant avseende genetiska konstellationer av mutationer och/eller indikationer på en ökning av prevalensen i något geografiskt område, såväl som tecken på fenotypiska förändringar. I USA har man rapporterat en nylig uppgång av BF.7 och undervarianter till BA.5 benämnda omikron BQ.1 och BQ.1.1 med nyttillkomna mutationer i spikproteinets. BQ.1 har påvisats i 65 länder inkluderande EU och Sverige. ECDC har 21 oktober 2022 förutspått att BQ.1 och BQ.1.1 kommer att bli dominanta i EU/EEA från mitten av november och orsaka en ökning av covid-19 fall [8]. BQ.1 har en signifikant ökad tillväxttakt jämfört med andra omikronvarianter. Inga epidemiologiska data tyder på att den är associerad med en ökad allvarlighetsgrad av sjukdom. Labora-

toriedata tyder på att BQ.1 har en betydande vaccinresistens men ytterligare data behövs från kliniska studier.

Ett annan del i evolutionen av SARS-CoV-2 är rekombination av två olika varianter, vilket noggrant övervakas av WHO. En rekombinerad omikronundervariant som är på uppgång är XBB, en rekombination av BA.2.10.1 och BA.2.75 med 14 fler mutationer i spikproteinet. Laborieredata tyder på att XBB är den mest vaccinresistenta SARS-CoV-2 varianten som identifierats hittills. Den finns påvisad i 35 länder (27 oktober 2022) och tycks vara på uppgång i Asien. Data tyder på att XBB har högre tillväxttakt än andra varianter, men det finns ingen evidens för att den skulle orsaka svårare sjukdom.

Evolutionen av de olika omikronvarianterna och data som visat reducerad skyddseffekt mot covid-19 infektion av tillgängliga vacciner har indikerat ett behov av att uppdatera och modifiera nuvarande vaccin för att adressera virusvarianter. I september 2022 godkändes två olika bivalenta omikronvariant-anpassade (BA.1 och BA.4-5) vacciner mot covid-19 infektion i EU (se nedan).

3 Uppdatering av regulatoriska processer i EU för mRNA-vacciner och godkännande av bivalenta vacciner

EMA rekommenderade 16 september 2022 en konvertering av det villkorade godkännandet för Comirnaty (Pfizer/BioNTechs mRNA vaccin) och för Spikevax (Modernas mRNA vaccin) till fullt godkännande (*standard marketing authorisations*). Detta efter att tillverkarna uppfyllt de villkor som ställts i de villkorade godkännandena, innefattande data från uppföljningen av effekt och säkerhet i de kliniska fas III studierna och ytterligare data på hållbarhet och karakteristik av den aktiva substansen i vaccinet och slutprodukten.

Båda mRNA-vaccinerna har under de senaste 10 månaderna godkänts av EMA/EC för utökade indikationer inkluderande primärimmunisering av yngre barn 6 till 11 år (Spikevax, Moderna), boostervaccination av ungdomar 12 till 17 år och boostervaccination av barn 5 till 11 år (Comirnaty, Pfizer/BioNTech). Även två olika bivalenta omicron-anpassade (BA.1 och BA.4-5) vacciner har godkänts. Underlag till de olika godkännandena som beskrivs nedan är hämtade från EMA uttalanden och produktresuméer [9,10].

3.1 Regulatorisk grund för godkännande av mRNA vaccin för yngre barn

3.1.1 Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

Comirnaty godkändes 21 december 2021 för barn i åldersgruppen 5 till 11 år (se *Delbetänkandet, avsnitt 8.5.2*). Rekommenderad dos är lägre än dosen till äldre barn och vuxna från 12 års ålder (10 µg i stället för 30 µg). Vaccinet ges i en primär serie med två doser med tre veckors mellanrum.

Barn 5 till 11 år

Den utökade indikationen för Comirnaty till att omfatta en booster-dos till barn 5 till 11 år godkändes av EMA/EC 16 september 2022. Påfyllnadsdosen (tredje dosen) rekommenderas ges minst sex månader efter dos två i primärimmuniseringen.

Underlaget för godkännandet baseras på data från en randomiserad kontrollerad fas 1/2/3 studie inkluderande en subgrupp av 401 barn 5 till 11 år, som fick en påfyllnadsdos av Comirnaty (10 µg) minst fem månader efter andra dosen. Analys av neutraliserande antikroppssvar en månad efter booster-dosen visade en signifikant titerstegring, från geometrisk medeltiter (GMT) 1 253,9 före booster-dosen till GMT 2 720,9 efter booster-dosen. Kvoten mellan GMT nivåer (GMR) före och efter boostern var signifikant förhöjd, 2,17 (95 % KI: 1,76; 2,68). Skyddseffekten av booster-dosen estimeras baserat på immunogeniciteten.

Säkerhetsprofilen för booster-dosen var jämförbar med den som sågs efter primärimmuniseringen. De vanligaste biverkningarna hos barn 5 till 11 år var smärta vid injektionsstället (>70 %), trötthet (>40 %), huvudvärk (>30 %), muskelvärk, frysningar, rodnad och svullnad på injektionsstället (>10 %). Inga nya säkerhetssignaler identifierades för booster-dosen.

Barn 6 månader till 4 år

Den 19 oktober 2022 rekommenderade EMA godkännande av Comirnaty för en utökad indikation innefattande barn från 6 månader till 4 års ålder. Dosen är lägre än till äldre barn. För primärimmunisering

rekommenderas tre doser (3 µg per dos), de första två med tre veckors intervall följt av en tredje dos given minst åtta veckor efter andra dosen [11].

Underlaget består av en studie av barn 6 mån till 4 år som visade att immunsvaren på tre doser av den lägre dosen (3 µg) var jämförbara med immunsvaren på två doser av den högre dosen (30 µg) hos individer 16 till 25 år. De vanligaste biverkningarna var jämförbara med de som ses i äldre åldersgrupper. Hos barn i åldern 6 till 23 månader rapporterades irritabilitet, sömnhet, nedsatt aptit samt utslag och ömhet vid injektionsstället. De flesta biverkningar var milda eller moderata och gick över inom ett par dagar efter vaccinationen. I en uppdaterad analys anger tillverkaren att skyddseffekten var 73 procent mot covid-19 hos barn 6 månader till 4 år baserat på 34 fall, 13 fall i vaccingruppen och 21 fall i placebogruppen. Analysen utfördes under en period när omikron BA.2 dominerade.

Ett formellt godkännande av indikationen för barn från 6 månader till 4 års ålder från EC förväntas komma inom den närmaste tiden.

3.1.2 Spikevax (Moderna)

6 till 11 år

Spikevax godkändes 2 mars 2022 för en utökad indikation avseende barn i åldersgruppen 6 till 11 år. Rekommenderad dos är lägre än dosen till tonåringar och vuxna (50 µg i stället för 100 µg). Vaccinet ges i en primär serie av två doser med en månads mellanrum.

Underlaget baseras på interimdata från en pågående randomiserad kontrollerad fas 2/3 studie som utvärderar effekt, immunogenicitet och säkerhet av Spikevax (50 µg) hos barn 6 till 11 år. Studien inkluderade 4 011 barn randomiserade 3:1 till två doser Spikevax eller placebo med en månads intervall. I en subgrupp av 319 friska barn 6 till 11 år analyserades neutraliserande antikroppssvar en månad efter dos två (50 µg), vilket jämfördes med immunsvaret hos studiedeltagare 18 till 25 år i en vuxen studie (dos 100 µg). Primär utvärderingsvariabel var neutraliserande antikroppssvar en månad efter primärserien. Kvoten av GMT (GMR) hos barn 6 till 11 år jämfört med hos 18- till 25-åringar var 1,239 (95 % KI: 1,072; 1,432). Skillnaden i 4-faldig titerstegring mellan grupperna var 0,1 % (95 % KI: -1,9; 2,1). Kriterierna för jämförbarhet (non-inferiority) var uppfyllda för båda utvärderings-

variablerna (nedre gräns 95 % KI för GMR >0,67 och nedre gräns för skillnad i titerstegring >-10 %). Resultaten med de jämförbara immunsvarerna indikerar att skyddseffekten hos barn 6 till 11 år är liknande den hos vuxna.

En sekundär effektanalys inkluderande 3 497 studie barn som fick två doser Spikevax (n=2 644) eller placebo (n=853) utvärderade skyddseffekten mot symptomatisk covid-19 14 dagar efter andra dosen. Det var tre covid-19 fall (0,1 %) i vaccingruppen och fyra fall i placebogruppen (0,5 %). Data efter andra dosen, som var inhämtade efter en mycket kort uppföljning, var för begränsade för att tillåta en konklusion om skyddseffekten.

Säkerhetsprofilen efter två vaccindoser för barn 6 till 11 år var jämförbar med den för 18- till 25-åringar. Incidens av biverkningar var högre efter dos två än efter första dosen. De vanligaste biverkningarna hos barn 6 till 11 år var smärta på injektionsstället (98,4 %), trötthet (73,1 %), huvudvärk (62,1 %), muskelvärk (35,3 %), frysningar (34,6 %), illamående/kräkning (29,3 %), svullnad i axillen (27,0 %), feber (25,7 %), rodnad (24 %) och svullnad (22,3 %) på injektionsstället samt ledvärk (21,3 %). Biverkningarna var milda till moderata och av övergående natur. Inga fall av myokardit rapporterades i studien, men data är för begränsade för att utesluta sällsynta biverkningar. Inga nya säkerhetssignaler identifierades. Notabelt är att uppföljningstiden efter andra dosen var mycket kort.

I en vetenskaplig publikation av fas 2/3 studien inkluderande 4 016 barn 6 till 11 år utvärderades skyddseffekten efter första dosen Spikevax (50 µg) [12]. Vaccineffekten mot symptomatisk covid-19 infektion 14 dagar efter första dosen var 88 procent (95 % KI: 70,0; 95,8) med 7 fall (0,3 %) i vaccingruppen och 18 fall (2,1 %) i placebogruppen. Den dominerande varianten under studien var delta. Studien fortsätter med mål att utvärdera skyddseffekten mot omikron.

Barn 6 månader till 5 år

Den 19 oktober 2022 rekommenderade EMA godkännande av Spikevax för en utökad indikation innefattande barn från 6 månader till 5 års ålder. Dosen är lägre än till äldre barn. För primärimmunisering rekommenderas två doser (25 µg per dos), givna med fyra veckors intervall [11].

Underlaget består av en fas 2/3 studie av barn 6 mån till 5 år (n=4 526) som visade att immunsvaren på den lägre dosen (25 µg) var jämförbara med immunsvaren på den högre dosen (100 µg) hos individer 18 till 25 år. De vanligaste biverkningarna var jämförbara med de som ses i äldre åldersgrupper. Hos barn i åldern 6 till 36 månader rapporterades irritabilitet, gråt, nedsatt aptit och sömnhet. De flesta biverkningar var milda eller moderata och gick över inom ett par dagar efter vaccinationen.

Resultaten i fas 2/3 studien har nyligen presenterats i en vetenskaplig publikation där data på estimerad skyddseffekt mot covid-19 infektion rapporterades [13]. Vaccineffekten var 36,8 procent bland barn två till fem år och 50,6 procent bland barn sex månader till 23 månader under en period när omikron varianten dominerade.

Ett formellt godkännande av indikationen för barn från 6 månader till 5 års ålder från EC förväntas komma inom den närmaste tiden.

3.2 Regulatorisk grund för godkännande av mRNA vaccin för påfyllnadsdoser till barn 12 år och äldre

3.2.1 Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

16 till 17 år

Den utökade booster rekommendationen för Comirnaty till att inkludera tonåringar 16 till 17 år godkändes 28 februari 2022. Påfyllnadsdosen till individer 16 år och äldre ska ges minst tre månader efter dos två.

Underlaget för godkännandet innefattar interimresultat från en randomiserad, placebo-kontrollerad fas III boosterstudie som utvärderade effekt och säkerhet hos individer 16 år och äldre, publicerade litteraturdata och post-marketing säkerhetsdata. Fas III studien är pågående och inkluderar omkring 10 000 deltagare 16 år och äldre som randomiserades 1:1 till en boosterdos eller placebo minst sex månader efter genomförd två-dos primärimmunisering. Randomiseringen stratifierades utifrån ålder, 60 procent i åldern 16 till 55 år och 40 procent i åldern över 55 år. Utvärderingen inkluderade säkerhet och övervakning av covid-19 fall för att estimeras skyddseffekten av boosterdoserna minst sju dagar efter administreringen. Uppföljningstiden var i median 2,5 månader. Boosterdoserna gavs fem till 13 månader

(median 11 månader) efter andra dosen. I studien var det endast 90 individer som var 16 till 17 år, 46 i vaccingruppen och 44 i placebogruppen.

Den relativa vaccineffekten (RVE) i fas III studien hos individer utan evidens på tidigare SARS-CoV-2 infektion var 95,3 % (95 % KI: 89,5; 98,3), baserat på sex fall i vaccingruppen och 123 fall i placebogruppen. RVE var liknande hos de med eller utan evidens på tidigare SARS-CoV-2 infektion, 94,6 % (95 % KI: 88,5; 97,9). Subgruppsanalyser visade att individer i alla åldrar oavsett riskfaktorer hade samma höga effekttestimat (>90 %). Symtomen på covid-19 var färre och lindrigare i boostergruppen (tre doser) jämfört med placebogruppen (två doser). Effekttestimaten gäller för en period när deltavarianten dominerade.

Även om det var mycket begränsat antal individer 16 till 17 år ansågs det sannolikt att skyddet efter en boosterdos inte är lägre än den hos äldre individer. EMA konkluderar att Comirnaty har visats vara minst lika bra på att inducera neutraliserande antikropps nivåer hos tonåringar som hos vuxna och medan förmågan att boosta vaccin-inducerade immunsvaret bara visats hos vuxna kan ett liknande boostersvar förväntas hos tonåringar.

Säkerhetsprofilen för booster dosen var liknande den som setts för primärserien med två doser. Inga nya säkerhetssignaler identifierades. Inga fall av myokardit rapporterades i boosterstudien. Data är dock inte tillräckliga för att bedöma risken för myokardit då populationen med högst incidens (män yngre än 30 år) var för begränsad. Observationsstudier har inte visat någon ökad frekvens av myokardit efter booster dosen, men en ny studie från USA visar på en ökning av rapporter om myokardit, framför allt i åldersgruppen 16- till 17-åringar efter första påfyllnadsdosen [14]. För detaljer se avsnitt 4.4 nedan.

12 till 15 år

Den utökade booster rekommendationen för Comirnaty till att inkludera ungdomar 12 till 15 år godkändes 28 februari 2022. Påfyllnadsdosen till individer 12 år och äldre ska ges minst tre månader efter dos två i primärserien.

Godkännandet av en boosterdos till individer 12 till 15 år baserades på extrapolering av data på säkerhet och effekt från vuxna. De data som

bedömdes var hämtade från fas III boosterstudien inkluderande individer 16 år och äldre som utvärderar säkerhet och effekt av en tredje dos av Comirnaty (se ovan), publicerad litteratur, post-marketing data och real-world evidens på säkerhet från användning av boosterdos hos individer 12 till 15 år (n=6 000) i Israel. De biverkningar som rapporterats efter en boosterdos i säkerhetsövervakningen har varit konsistent med biverkningsprofilen som observerats efter primär-vaccinationen. Inga nya säkerhetssignaler har identifierats för tredje dosen. Planerade säkerhetsstudier efter godkännandet kommer att inkludera data på booster doser bland individer 12 till 15 år.

I primärserien har Comirnaty visats inducera neutraliserande immunsvar hos individer 12 till 15 år som är jämförbara med de hos 16- till 25-åringar en månad efter dos två. Antikropps nivåerna hos tonåringar var signifikant högre än hos den äldre åldersgruppen. Data från fas III boosterstudien inkluderande individer 16 år och äldre visade att en tredje dos sex månader efter primärserien har förmågan att boostra vaccin-inducerade immunsvaren med betydligt högre antikropps nivåer än efter dos två.

EMA konkluderade att Comirnaty har visats vara minst lika bra på att inducera neutraliserande antikropps nivåer hos tonåringar som hos vuxna och medan förmågan att boostra vaccin-inducerade immunsvar bara visats hos vuxna kan ett liknande boostersvar förväntas hos tonåringar. Behovet av en boosterdos i denna åldersgrupp 12 till 15 år finns, eftersom den tredje dosen visats öka skyddseffekten mot covid-19, inklusive mot omikron, jämfört med skyddseffekten efter dos två.

3.2.2 Spikevax (Moderna)

12 till 17 år

Den utökade booster rekommendationen för Spikevax (50 µg) till att inkludera barn 12 till 17 år godkändes 16 augusti 2022. Påfyllnadsdosen till individer 12 år och äldre ska ges minst tre månader efter dos två.

Godkännandet av en boosterdos till barn 12 till 17 år baserades på extrapolering av data på säkerhet och effekt från unga vuxna 18 till 24 år. I en pågående randomiserad placebo-kontrollerad fas II studie utvärderades immunogenicitet och säkerhet av en boosterdos (50 µg) hos studiedeltagare 18 år och äldre. I studien fick 198 deltagare en primärserie med två doser Spikevax (100 µg) med en

månads mellanrum, varav 149 fick en boosterdos (50 µg) efter minst sex månader. Påfyllnadsdosen resulterade i en betydande stegring (geometric mean fold rise (GMFR)) av neutraliserande antikroppar på 12,99 från före till en månad efter boosterdosen. GMFR i neutraliserande antikroppar från 28 dagar efter dos två i primärserien till 28 dagar efter boosterdosen var 1,53 (95 % KI: 1,32; 1,77).

Biverkningsprofilen för boosterdosen var jämförbar med den efter dos två i primärserien.

3.3 Regulatorisk grund för godkännande av uppdaterade mRNA vaccin

3.3.1 Bakgrund

EMA publicerade i februari 2021 preliminära riktlinjer för krav på dokumentation för godkännande av uppdaterade covid-19-vaccin som avser att ge skydd mot nya SARS-CoV-2-virusvarianter [15]. Ingen formell guideline finns ännu publicerad. Den preliminära riktlinjen och kraven finns beskrivna i detalj i Delbetänkandet, avsnitt 3.4, men enligt EMA (personlig kommunikation) är endast vissa principer fortfarande applicerbara, medan andra är utdaterade. Kvarstående princip är att det inte finns krav på att genomföra effektstudier, i stället överbryggas skyddseffekten dokumenterad för ursprungsvaccinet till variantvaccinet baserat på jämförande studier av neutraliserande immunsvär mellan vacciner. Neutraliserande antikroppar har visats korrelera med vaccinskydd och används som surrogatmarkör för skyddseffekt i studier av variantvacciner.

Trots att covid-19 vacciner finns tillgängliga har pandemin ej lyckats fås under kontroll och genom omikronvarianten är smittspridningen nu högre än någonsin. WHO har etablerat en rådgivande grupp, `Technical Advisory Group on Covid-19 Vaccine Composition` (TAG-CO-VAC), som har som uppgift att ge råd om metoder för att bedöma SARS-CoV-2-virusvarianter, bistå med tolkning av effekten av dessa varianter och ge rekommendationer om nödvändiga anpassningar till vaccinplattformar. Gruppen har noga monitorerat omikron sedan klassifikationen som VOC i november 2021. WHO anger i ett ställningstagande 17 juni 2022 att inklusion av omikron, som den mest antigenet skilda SARS-CoV-2 varianten, i en uppdaterad vaccinkomposition kan vara indicerad om den administreras som en booster-

dos till de som redan primärvaccinerats mot covid-19 med tillgängliga vaccin. Med ett omikron-anpassat vaccin skulle man uppnå en bredare immunitet mot cirkulerande och uppdykande varianter, medan skydd mot svår sjukdom och död skulle bibehållas [16].

De nya variantanpassade bivalenta vaccinerna som EMA bedömt innehåller en mRNA komponent som kodar för spikproteinet av originalvirus (Wuhan) för att ge brett skydd mot covid-19 och en mRNA komponent som kodar för spikproteinet av en omikron-variant för att ge bättre skydd mot covid-19 orsakad av cirkulerande omikronvarianter. De bivalenta vaccinerna är tillverkade med samma RNA-teknologi som ursprungsvaccinerna, men har uppgraderats för att ge ett bredare skydd och adressera nyare omikronvarianter.

De regulatoriska underlagen för villkorat godkännande av de nya bivalenta vaccinerna, Comirnaty bivalent original/omicron BA.1, Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 och Spikevax bivalent original/omicron BA.1, är här hämtade från produktresumén för respektive vaccin [9,10], eftersom EMAs EPAR (European Public Assessment Report) rapporter ännu inte finns tillgängliga. Att notera är att vaccinerna endast är godkända för att användas som en booster-dos efter genomförd primärvaccination med ursprungsvaccin. Kliniska studier av primärvaccination med de bivalenta vaccinerna pågår.

3.3.2 Comirnaty bivalent original/omicron BA.1 (Pfizer/BioNTech)

Comirnaty bivalent original/omicron BA.1 vaccinet godkändes villkorligt 1 september 2022 av EC/EMA för indikationen aktiv immunisering av individer 12 år och äldre som tidigare primärvaccinerats mot covid-19. Ett intervall på minst tre månader rekommenderas mellan Comirnaty bivalent original/omicron BA.1 och sista tidigare dos av ursprungsvaccinet [9].

Det bivalenta omikronvariantvaccinet innehåller en mRNA komponent från originalvirus (Wuhan) och en mRNA komponent från omikronvarianten BA.1 (15 μ g/15 μ g) (bivalent), medan ursprungsvaccinet endast innehåller en mRNA komponent från originalvirus (30 μ g). Godkännande av det bivalenta vaccinet baseras på immunologiska kriterier för neutraliserande immunsvar mot omikron efter en fjärde dos. Immunsvar jämfördes mellan bivalenta och ursprungsvaccinet. Skyddseffekten överbryggas baserat på de neutraliserande

immunsvarerna på det bivalenta vaccinet till neutraliserande immunsvarerna på ursprungsvaccinet med befintliga effektdata. Skyddseffekten av det bivalenta vaccinet ska utvärderas i observationsstudier (real world studier) efter godkännandet.

Immunsvar

I en interimanalys, inkluderande 610 vuxna 55 år och äldre som hade fått tre doser av ursprungsvaccinet i en tidigare studie, gavs en booster-dos (fjärde dosen) antingen av ursprungsvaccinet (30 µg) eller av det bivalenta vaccinet (15 µg/15 µg). Utvärderingsvariabler var neutraliserande antikropps nivåer (GMT) mot omikronvarianten och andel individer med 4-faldig titerstergring från baslinjen mot omikron. Dessa variabler jämfördes mellan vaccinerna. Utvärderingen gjordes en månad efter fjärde dosen, vilket representerar en median av 1,7 månaders uppföljning. Boosterdosen administrerades 4,7 till 11,5 månader (median 6,3 månader) efter tredje dosen av ursprungsvaccinet.

Primär endpoint var överlägsenhet (*superiority*) av GMT mot omikronvarianten i gruppen som fick bivalenta vaccinet versus ursprungsvaccinet. Resultatet visade att antikropps nivåerna var signifikant högre i gruppen som fick det bivalenta vaccinet. Kriteriet för superiority uppfylldes, eftersom nedre konfidensintervallet (KI) för geometriska mean ratio (GMR) var mer än 1 (se Tabell 1). GMT mot originalvirus var jämförbara i båda vaccingrupperna.

Tabell 1 GMR mellan bivalenta och ursprungsvaccinets neutraliserande (MT) antikroppstitrar mot omikronvarianten BA.1

Test	Vaccingrupp	Antal personer	GMT	GMR (95% KI)
SARS-CoV-2 NT test omicron BA1	Comirnaty (30 µg)	163	455.8	
	Bivalent omikron (15µg/15µg)	178	711.0	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2 NT test Original virus	Comirnaty (30 µg)	182	5998.1	
	Bivalent omikron (15µg/15µg)	186	5933,2	0,99 (0,82; 1,20)

Primär endpoint vad gäller jämförbarhet (*non-inferiority*) uppmättes som skillnaden mellan procentandel som uppnådde 4-faldig antikroppsstegring mot omikronvarianten. Skillnaden mellan gruppen som fick bivalent vaccin (71,6 %) och gruppen som fick ursprungsvaccin (57 %) var 14,6 procent (95 % KI: 4,0; 24,9) och uppfyllde därmed kriterierna för jämförbarhet.

Säkerhetsdatabasen omfattade 305 individer 55 år och äldre som fått det bivalenta omikronvariant vaccinet. Biverkningsprofilen för variantvaccinet liknade den som man sett efter booster dosen (tredje dosen) av ursprungsvaccinet. De vanligaste oönskade reaktionerna var smärta vid injektionsstället (>50 %), trötthet (>40 %), huvudvärk (>30 %), muskelvärk (>20 %), frysningar och ledvärk (>10 %). Inga nya säkerhetssignaler identifierades för det bivalenta vaccinet.

Säkerheten med booster dosen med det bivalenta vaccinet hos yngre individer (<55 år) extrapolerades från biverkningsdata i en studie av ett monovalent kandidatvaccin med omicron BA.1 (30 µg). Studien inkluderade en subgrupp av 315 vuxna 18 till 55 år som fick en fjärde dos med det monovalenta omicron BA.1 vaccinet efter att ha fått tre doser av ursprungsvaccinet. De vanligaste biverkningarna var smärta vid injektionsstället (>70 %), trötthet (>60 %), huvudvärk (>40 %), muskelvärk (>30 %), frysningar (>30%), och ledvärk (>20 %).

Baserat på dessa data konkluderar EMA att immunsvaret mot omikron BA.1 efter en booster dos med det bivalenta BA.1 vaccinet hos individer 18 till 55 år kan antas vara minst lika bra som hos personer äldre än 55 år. Baserat på tidigare data hos yngre individer konkluderar EMA även att immunsvaret på en booster dos av det bivalenta BA.1 vaccinet kan antas vara minst lika bra hos individer från 12 års ålder som hos vuxna.

3.3.3 Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 (Pfizer/BioNTech)

Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 vaccinet godkändes villkorligt 12 september 2022 av EC/EMA för indikationen aktiv immunisering av individer 12 år och äldre som tidigare primärvaccinerats mot covid-19. Det ska vara ett intervall på minst tre månader mellan Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 och sista tidigare dos av ursprungsvaccinet.

Det bivalenta omikronvariantvaccinet innehåller en mRNA komponent från originalvirus och en mRNA komponent från omikronvarianten BA.4-5 (15 μ g/15 μ g) (bivalent), medan ursprungsvaccinet endast innehåller en mRNA komponent från originalvirus (30 μ g).

Då omikronvarianterna BA.1 och BA.4-5 liknar varandra baseras godkännande av boostervaccination (fjärde dos) med det bivalenta omikron BA.4-5 vaccinet på kliniska data på boostervaccination (fjärde dos) med det bivalenta omikron BA.1 vaccinet (se ovan). Inga andra kliniska data på immunogenicitet och säkerhet eller prekliniska data redovisas i produktresumén för Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 [9].

EMA anger att man i beslutet om godkännande tog i beaktande alla tillgängliga data på Comirnaty, det adapterade bivalenta BA.1 vaccinet såväl som data på tidigare vaccinkandidater mot andra VOC. Förutom skilda mRNA komponenter, som är nära besläktade, har de bivalenta vaccinerna BA.1 och BA.4-5 samma komposition. Det bivalenta BA.4-5 vaccinet förväntas inducera ett immunsvär mot omikron BA.4-5 och originalvirus på samma sätt som det bivalenta BA.1 vaccinet. Det finns också laboratoriedata (prekliniska) som ger stöd för att det bivalenta BA.4-5 inducerar ett adekvat immunsvär mot omikron BA.4-5 [17]. Kliniska studier med Comirnaty original/omicron BA.4-5 startade i september 2022 och data blir tillgängliga under hösten 2022.

FDA som endast nödgodkänt (31 augusti 2022) Comirnaty bivalent original/omicron BA.4-5 (och Spikevax bivalent original/omicron BA.4-5) (inte det bivalenta BA1 vaccinet) för en boosterdos minst två månader efter primärserien eller boostervaccination till individer 12 år och äldre (Spikevax 18 år) anger att beslutet baserades på totaliteten av tillgänglig evidens. Detta innefattar extensiva data på säkerhet och effekt av båda mRNA ursprungsvaccinerna, data på säkerhet och immunogenicitet från boosterstudier med det bivalenta omikronvariant BA.1 vaccinet, som liknar det bivalenta omikronvariant BA.4-5 vaccinet, samt prekliniska immundata på omikron BA.4-5 vaccinet jämfört med ursprungsvaccinet. Den omfattande erfarenheten från årlig uppdatering av influensavacciner till cirkulerande influensstammar åberopades även som stöd för godkännandet [18]. I och med beslutet är de monovalenta originalvaccinerna inte längre godkända i USA för att användas som en boosterdos. Den 13 oktober 2022 utökade FDA godkännandet till att omfatta yngre åldersgrupper. Comirnaty (10 μ g) och Spikevax (25 μ g) bivalenta BA.4-5 vacciner godkändes för

användning som en boosterdos till barn 5 till 11 år (Pfizer/BioNTech) och 6 till 17 år (Moderna) [19].

I en pressrelease (4 november 2022) annonserade Pfizer/BioNTech tidiga data från fas 2/3 studien som utvärderar immunogenicitet och säkerhet av det bivalenta BA.4-5 vaccinet. Hos studiedeltagare i åldern 18 till 55 år (n=38) och äldre över 55 år (n=36) sågs en 9,5-faldig respektive 13-faldig stegring av omikron BA.4-5 neutraliserande antikroppar i serumprover tagna en månad efter booster dosen jämfört med nivån före boostern. Originalvaccinet inducerade mer begränsad stegring (2,9-faldig) av neutraliserande antikroppar mot omikron BA.4-5 varianter. Biverkningsprofilen var lika som för originalvaccinet.

3.3.4 Spikevax bivalent original/omicron BA.1 (Moderna)

Spikevax bivalent original/omicron BA.1 vaccinet godkändes villkorligt 1 september 2022 av EC/EMA för indikationen aktiv immunisering av individer 12 år och äldre som tidigare primärvaccinerats mot covid-19. Ett intervall på minst tre månader rekommenderas mellan Spikevax bivalent original/omicron BA.1 och sista tidigare dos av ursprungsvaccinet.

Det bivalenta omikronvariantvaccinet innehåller en mRNA komponent från originalvirus (Wuhan) och en mRNA komponent från omikronvarianten BA.1 (25 μ g/25 μ g) (bivalent), medan ursprungsvaccinet endast innehåller en mRNA komponent från originalvirus (50 μ g). Godkännande av det bivalenta vaccinet baseras på immunologiska kriterier. Neutraliserande immunsvaren mot omikron efter en fjärde dos jämfördes mellan vaccinerna. Skyddseffekten överbryggas baserat på de neutraliserande immunsvaren på det bivalenta vaccinet till neutraliserande immunsvaren på ursprungsvaccinet med befintliga effektdata. Skyddseffekten av det bivalenta vaccinet ska utvärderas i observationsstudier efter godkännandet.

Immunsvär

Immunogenicitet och säkerhet av det bivalenta vaccinet evaluerades i en pågående öppen fas 2/3 studie hos vuxna 18 år och äldre. Interimsresultat redovisades. I studien inkluderades 437 försökspersoner som fick en boosterdos (fjärde dos) med det bivalenta vaccinet

(25 μ g/25 μ g) och 377 som fick en boosterdos (fjärde dos) med ursprungsvaccinet (50 μ g). Alla studiedeltagare hade tidigare primärvaccinerats med två doser av ursprungsvaccinet (100 μ g) och en boosterdos av ursprungsvaccinet (50 μ g) minst tre månader innan studiestart. I den primära analysen undersöktes neutraliserande antikropps nivåer mot originalvirus och mot omikron en månad efter boosterdoserna av respektive vaccin. GMT mot omikron BA.1 var 2 479,9 efter boosterdoserna med det bivalenta vaccinet och 1 421,2 efter boosterdoserna med ursprungsvaccinet. GMR var 1,75 (97,5 % KI: 1,49; 2,04) och uppfyllde det pre-specifierade kriteriet för superiority (nedre gräns för KI >1). GMT mot originalvirus var 6 422,3 efter det bivalenta vaccinet och 5 286,6 efter ursprungsvaccinet, vilket ger en kvot (GMR) på 1,22 (97,5 % KI: 1,08; 1,37). Pre-specifierade kriteriet för non-inferiority (nedre gräns av KI >0,67) uppfylldes. Cellulära immunsvår utvärderades inte i studien.

Enligt en vetenskaplig publikation inducerade det bivalenta BA.1 vaccinet kors-neutraliserande immunsvår mot BA.4-5 (GMT 727,4) som var högre än de för ursprungsvaccinet (GMT 492,1) [20]. Även nominellt högre spike-bindande immunsvår mot olika VOC (alfa, beta, gamma och delta) genererades av det bivalenta vaccinet versus ursprungsvaccinet.

Säkerhetsprofilen för Spikevax bivalent original/omikron BA.1 liknade den för ursprungsvaccinet när givet som en fjärde dos. De vanligaste biverkningarna var smärta vid injektionsstället, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta, frysningar, ledvärk och svullnad av lymfkörtlar i injektionsarmen. Frekvensen av biverkningar efter vaccination med det bivalenta vaccinet var lika eller lägre än de för den första boosterdoserna (tredje dosen) med ursprungsvaccinet (50 μ g) och även relaterat till andra doserna av primärvaccinationen med ursprungsvaccinet (100 μ g). Inga nya säkerhetssignaler identifierades.

Moderna har annonserat nya kliniska data från en tre månaders uppföljning som ger stöd för ett mer varaktigt immunsvår på det bivalenta BA.1 vaccinet jämfört med originalvaccinet.

3.3.5 Spikevax bivalent original/omicron BA.4-5 (Moderna)

Den 19 oktober 2022 rekommenderade EMA godkännande för Spikevax bivalent original/omicron BA.4-5 för indikationen aktiv immunisering av individer 12 år och äldre som tidigare primärvaccinerats mot covid-19 [21].

I beslutet har EMA beaktat alla tillgängliga data på Spikevax och på det godkända bivalenta Spikevax original/omicron BA.1 vaccinet (se ovan).

Ett formellt godkännande från EC inväntas inom kort.

3.3.6 EMA/ECDC rekommendationer om booster vaccination med omikron (BA.1) adapterade covid-19 vacciner

EMA/ECDC konstaterar att kliniska studier visat att de nya bivalenta vaccinerna gav signifikant högre neutraliserande antikropps nivåer mot omikron BA.1 än nuvarande monovalenta vacciner innehållande originalvirus [22]. Data indikerar även att de antikroppar som induceras av de adapterade vaccinerna kan neutralisera andra omikronvarianter som BA.2, BA.2.75 och BA.5 mer effektivt än ursprungsvaccinet.

EMA/ECDC rekommenderar att de adapterade vaccinerna prioriteras till att boostra individer som riskerar att få svår sjukdom till följd av ålder (60 år och äldre), immunsuppression, graviditet eller underliggande sjukdomar samt till patienter och personal i särskilda boende. Hälso- och sjukvårdspersonal anges också vara en prioriterad grupp.

Intervall mellan booster dosen av det adapterade vaccinet och tidigare dos av ursprungsvaccinet tillåts vara så kort som tre månader, men kan med fördel förlängas till minst fyra månader baserat på resultat från effektivitetsstudier. Starkare immunsvår har setts med längre intervall mellan doserna. Att synkronisera booster vaccination just innan eller i början av hög viruscirulation anses optimalt.

Data indikerar att individer med hybrid immunitet (dvs kombinerad effekt av naturlig inducerad immunitet och vaccin-indicerad immunitet) har ett ökat skydd mot infektion och allvarlig sjukdom och att skyddet varar längre. Styrkan av skyddet beror dock av flera faktorer som typ av vaccin, tid sedan infektion eller vaccination, orsakande SARS-CoV-2 variant och värdspecifika faktorer. Myndigheterna rekommenderar att för individer med hybridimmunitet kan

booster vaccinationen vänta minst tre till fyra månader efter infektionen.

De adapterade vaccinerna är bara godkända för att ges som booster-dos efter en genomförd primärvaccination, oavsett vilka vacciner som använts initialt. De nuvarande monovalenta vaccinerna med originalvirus ska fortsätta att användas för primärvaccination.

De adapterade vaccinerna godkändes baserat på data på immunsvaret och säkerhet, varför det är mycket viktigt att efterföljande observationsstudier (*real-world* studier) utvärderar skyddseffekt mot covid-19 infektion och sjukdom.

Sammanfattning av 3.3

De uppdaterade bivalenta vaccinerna godkändes baserat på immunologiska kriterier och säkerhet (omikron BA.1) och extrapolering av kliniska data från BA.1 till omikron BA.4-5 vaccinet. Det är små skillnader i mutationer mellan BA.1 och BA.4-5 spikprotein sekvenser. Stödande data på säkerhet och immunogenicitet från tidigare kliniska studier som utvärderade flera variant-adaptade vaccinkandidater mot tidigare VOCs (alfa, beta och delta) återopades av tillverkarna. Regulatoriska myndigheter tog i beaktande de erfarenheter man fått av den omfattande användningen av de ursprungliga mRNA-vaccinerna vad gäller säkerhet och effekt. Ursprungsvaccinerna har fortsatt hög skyddseffekt mot allvarlig covid-19 sjukdom, hospitalisering och död, men har sämre effekt mot infektion och mild sjukdom orsakade av omikronvarianterna. Myndigheter och WHO har uttalat att det finns behov av variant-anpassade vaccin som booster-dos för att uppnå en bredare och bättre effekt mot omikron och nya uppdykande virusvarianter. Kliniska data indikerar att bivalenta vacciner ger ett ökat immunsvaret mot flera omikronvarianter jämfört med ursprungsvaccinet. De högre antikropps nivåerna efter bivalenta vacciner kan innebära en längre duration av skydd och immunsvaret, men detta behöver undersökas efter godkännandet. EMA betonar vikten av att efterföljande observationsstudier (*real-world* studier) utvärderar de nya anpassade vaccinerna avseende säkerhet och skyddseffekt mot covid-19 samt durationen av immunsvaret och effekt.

EMA och ECDC rekommenderar att de bivalenta omikron-anpassade vaccinerna ska prioriteras till att boostra individer som

riskerar att få allvarlig sjukdom till följd av ålder (60 år och äldre), immunsuppression, graviditet eller underliggande sjukdomar samt till patienter och personal i särskilda boenden. Folkhälsomyndigheten rekommenderar inför hösten 2022 boostervaccination (femte dos) till personer 65 år och äldre, och de som bor på SÄBO, har hemsjukvård eller hemtjänst samt personer från 18 års ålder i riskgrupp. Höstdosen (fjärde dosen) finns också tillgänglig för personer 18 och 64 år. Andra länder har rekommenderat andra övre åldersgränser för booster doser tex Danmark och USA som valt 50 år.

4 Uppdatering av säkerhetsprofilen för mRNA vacciner

Efter godkännandet då vaccinerna används under verkliga förhållanden och i stora populationer bedriver EMAs säkerhetskommitté PRAC en rigorös och omfattande säkerhetsövervakning för att upptäcka tidigare okända biverkningar eller en ändrad säkerhetsprofil i syfte att optimera en effektiv och säker vaccinanvändning. EU:s farmakovigilanssystem innefattar insamling av biverkningsdata från vaccintillverkare, sjukvården och patienter, dataanalys, bedömning, beslut om åtgärd och slutligen kommunikation.

Alla biverkningsrapporter i EU registreras i en särskild databas (Eudravigilance) som styrs av EMA. Detta register är allmänt tillgängligt (med anonymiserade data). I och med att covid-19-vaccinerna används till miljontals människor i EU har ökade resurser mobiliserats för att snabbt kunna hantera den stora volymen av biverkningsrapporter och skyndsamt agera på sällsynta allvarliga biverkningar.

EU:s farmakovigilanssystem hanterar sällsynta biverkningar för medlemsländerna, eftersom det krävs ett stort populationsunderlag och en EU-gemensam säkerhetsdatabas för att få tillräckligt med data. Uppdaterade säkerhetsrapporter publiceras av EMA/PRAC varje månad för tillgängliga covid-19 vacciner.

Nedan beskrivs de nytillkomna biverkningar som rapporterats för mRNA vaccinerna sedan januari 2022. De biverkningar som rapporterats för mRNA vaccinerna sedan godkännandet fram till december 2021 och som föranlett ändringar i produktresumén finns beskrivna i Delbetänkandet, avsnitt 7.2.

4.1 Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

Sedan godkännandet har 665 miljoner vaccindoser, inkluderande omkring 55,6 miljoner doser hos barn och tonåringar (yngre än 18 år), administrerats i EU/EEA fram till 28 augusti 2022.

Myokardit (hjärtmuskelinflammation) och perikardit (hjärtsäcksinflammation) efter vaccination med Comirnaty är en känd sällsynt biverkning, som rapporterats i högst frekvens hos unga män, särskilt efter andra dosen. PRAC har kontinuerligt övervakat risken för denna biverkning och bedömt nya data. Produktresumén uppdaterades senast i december 2021 efter att data från två stora epidemiologiska studier i EU blivit tillgängliga. En studie genomfördes med användande av data från Frankrikes hälsosystem (Epi-phare) [23] och den andra var baserad på nordiska registerdata [24]. Den franska studien visade att inom en period av sju dagar efter andra dosen var det 0,26 extra fall av myokardit hos unga män 12 till 29 år per 10 000 vaccinerade jämfört med ovaccinerade personer. Den nordiska studien visade att inom en period av 28 dagar efter andra dosen var det 0,57 extra fall av myokardit hos unga män 16 till 24 år per 10 000 jämfört med ovaccinerade personer. Baserat på en granskning av studierna konkluderade PRAC att risken för myokardit/perikardit efter vaccination med Comirnaty är en mycket sällsynt biverkning, upp till 1 av 10 000 vaccinerade kan drabbas.

I september 2022 gjordes en ny uppdatering efter att en studie i USA publicerat data på säkerhet av vaccinet hos barn 5 till 11 år [25]. PRAC beslutade att uppdatera produktresumén med att ange att risken för myokardit/perikardit tycks lägre hos barn 5 till 11 år än risken hos tonåringar 12 till 17 år. I detta sammanhang är det viktigt att påminna om att dosen till barn är lägre (10 µg) än till vuxna 12 år och äldre (30 µg).

4.2 Spikevax (Moderna)

Sedan godkännandet har 158 miljoner vaccindoser, inkluderande omkring 3,1 miljoner doser hos barn och tonåringar (yngre än 18 år), administrerats i EU/EEA fram till 28 augusti 2022.

Produktresumén har uppdaterats med följande biverkningar: parestesi (ovanlig känsla i huden, till exempel stickningar eller myrkrypningar) som en sällsynt biverkning (januari 2022), kapillär-läckagesyn-

drom (varningstext om potentiell förekomst) (mars 2022) och omfattande svullnad av den vaccinerade armen som en biverkning av okänd frekvens (juli 2022).

I december 2021 uppdaterades texten i produktresumén om myokardit/perikardit för Spikevax på samma sätt som för Comirnaty. Den franska studien visade att inom en period av sju dagar efter andra dosen var det 1,3 extra fall av myokardit hos unga män 12 till 29 år per 10 000 jämfört med ovaccinerade personer. Den nordiska studien visade att inom en period av 28 dagar efter andra dosen var det 1,9 extra fall av myokardit hos unga män 16 till 24 år per 10 000 jämfört med ovaccinerade personer.

I september 2022 uppdaterades texten i produktresumén av PRAC för att reflektera att risken för myokardit/perikardit förefaller vara lika efter andra och tredje vaccindosen.

4.3 Menstruationsrubbingar

Efter att läkemedelsmyndigheter fått in biverkningsrapporter om olika typer av menstruationsrubbingar efter vaccination med mRNA-vaccinerna har EMA genomfört en noggrann genomgång av alla tillgängliga data, inkluderande fall som rapporterats under kliniska prövningar, fall som rapporterats som misstänkta biverkningar och data från litteraturen. I juni 2022 konkluderade EMA/PRAC att det inte finns tillräckligt stöd för att fastställa ett orsakssamband mellan Comirnaty och Spikevax och fall av utebliven menstruation (amenorrhé). Den 28 oktober 2022 konstaterar PRAC efter granskning av data att det finns ett möjligt orsakssamband mellan kraftig menstruation och mRNA vacciner. Kraftig menstruation har rapporterats efter såväl första, andra som tredje dosen av Spikevax och Comirnaty. Merparten av fall rörde icke-allvarliga blödningar och var av tillfällig karaktär. Kommittén fortsätter att noggrant övervaka rapporterade fall av menstruationsrubbingar efter covid-19 vaccination.

4.4 Rapporterade biverkningar i Sverige

Enligt Läkemedelsverket (LV) har det fram till och med 6 oktober 2022 totalt inkommit och registrerats 103 990 rapporter om misstänkta biverkningar för de vacciner som används mot covid-19 i Sverige, inkluderande Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid och Vaxzevria (AstraZeneca).

Comirnaty

I Sverige har det fram till och med 6 oktober 2022 totalt givits 18 554 907 vaccindoser.

Antal inkomna rapporter om misstänkta biverkningar är 55 426. De vanligaste rapporterade biverkningarna var i fallande ordning huvudvärk, feber, trötthet, sjukdomskänsla och muskelvärk. Av 33 494 handlagda rapporter av LV bedömdes 7 302 som allvarliga. De vanligaste av de allvarliga biverkningarna rörde generella tillstånd (bl.a. trötthet, sjukdomskänsla, frysningar, feber), neurologiska tillstånd (bl.a. yrsel, huvudvärk, parestesi och svimning) och muskulära tillstånd (bl.a. muskelvärk och ledvärk). Andra allvarliga biverkningar var yrsel (n=826), lungemboli (n=297), tinnitus (n=214) djup ventrombos (n=130) och anafylaktiska reaktioner (n=104). Antalet rapporterade fall av myokardit och perikardit efter Comirnaty var 221, varav 148 (67 %) rörde personer yngre än 40 år. Inga data angav könsfördelning eller vaccindos. Totalt 314 dödsfall finns rapporterade, varav 252 rörde personer över 70 år. Siffran angående dödsfall beskriver handlagda rapporter oberoende av dödsorsak. Enligt LV kan man inte säkert avgöra hur många som faktiskt avlidit av vaccinationerna, eftersom det kan bero på många andra faktorer.

Spikevax

I Sverige har det fram till och med 6 oktober 2022 totalt givits 4 455 367 vaccindoser.

Antal inkomna rapporter om misstänkta biverkningar är 23 435. De vanligaste rapporterade biverkningarna var i fallande ordning feber, frossa, huvudvärk, trötthet och sjukdomskänsla. Av 12 202 handlagda rapporter av LV bedömdes 2 061 som allvarliga. De vanligaste av de allvarliga biverkningarna rörde generella tillstånd (bl.a. trötthet,

sjukdomskänsla, feber), muskulära tillstånd (bl.a. muskelvärk och smärta i en extremitet) och neurologiska tillstånd (bl.a. yrsel, huvudvärk och svimning). Andra allvarliga biverkningar var illamående (n=196), andfåddhet (n=151), lungemboli (n=76), tinnitus (n=75) och anafylaktiska reaktioner (n=23). Antalet rapporterade fall av myokardit och perikardit efter Spikevax var 150, varav 102 (68 %) rörde personer yngre än 40 år. Inga data angav könsfördelning eller vaccindos. Totalt 51 dödsfall finns rapporterade, varav 35 rörde personer över 70 år. Siffran angående dödsfall beskriver handlagda rapporter oberoende av dödsorsak. Enligt LV kan man inte säkert avgöra hur många som faktiskt avlidit av vaccinationerna, eftersom det kan bero på många andra faktorer.

Menstruationsrubbningar efter mRNA-vacciner

Läkemedelsverket har fått in totalt omkring 8 000 rapporter om misstänkta biverkningar som rör menstruationsrubbningar. Merparten av händelserna har varit övergående och milda och innefattat rikligare eller minskad blödning, fler eller färre antal dagar i menstruationscykeln och även blödningar efter klimakteriet. I nuläget finns inget fastställt samband mellan mRNA-vaccinerna och menstruationsavvikelser, förutom ett möjligt samband med kraftiga menstruationsblödningar. Läkemedelsverket såväl som EMA följer rapporteringen kontinuerligt.

4.4 Sammanfattning av säkerhetsstudier avseende myokardit och perikardit

Den 19 juli 2021 rekommenderade EMA att myokardit och perikardit skulle listas som en biverkning i produktresuméerna för Comirnaty och Spikevax [26]. Detta föranleddes av biverkningsrapporter om en ökad risk för myokardit och perikardit bland individer som vaccinerats med mRNA-vaccinerna. Publicerade säkerhetsstudier från USA, Israel och Kanada indikerade att biverkningen inträffade inom en till två veckor efter vaccination, mestadels efter andra dosen och hos unga män och resulterade i ett lindrigt förlopp med kort sjukhusvistelse. Nya landsomfattande studier i EU har utvärderat risken för myokardit/perikardit baserat på vaccinprodukt, kön och ålder.

En studie från Frankrike utvärderade ålders- och kön-specifika associationer mellan vardera mRNA-vaccin och risken för myokardit och perikardit med användande av nationella data på utskrivningar från sjukhus och vaccinationer [23]. Studiepopulationen omfattade 32 miljoner personer 12 till 50 år som mottagit 46 miljoner vaccindoser. I studien analyserades 1 612 konfirmerade fall av myokardit och 1 613 fall av perikardit som inträffade från maj 2021 till oktober 2021. Matchade fall-kontroll studier genomfördes och man fann en ökad risk för myokardit/perikardit under första veckan efter vaccination och särskilt efter andra dosen, med justerade odds ratios på 8,1 (95 % KI: 6,7; 9,9) för Comirnaty (Pfizer) och 30 (95% KI: 21; 43) för Spikevax (Moderna). Den starkaste associationen påvisades för män och åldersgruppen 18 till 24 år. En signifikant risk för myokardit påvisades dock även hos män över 30 år och för perikardit hos kvinnor 30 år och äldre efter vaccination med Spikevax. Studien visade att risken för myokardit/perikardit var högre för Modernas mRNA-vaccin än Pfizer/BioNTechs mRNA-vaccin.

I populationsbaserade kohortstudier i fyra nordiska länder (Sverige, Danmark, Finland, Norge) utvärderades risken för myokardit och perikardit under 28 dagar efter vaccination mot covid-19 relaterat till vaccinprodukt, vaccindos, kön och ålder med användande av länkade data från nationella hälsoregister [24]. Studiepopulationen omfattade 23,1 miljoner personer 12 år och äldre. Studiedeltagarna följdes från december 2020 till oktober 2021. I studien identifierades 1 077 fall av myokardit och 1 149 fall av perikardit. Man fann en högre frekvens av myokardit och perikardit inom 28 dagar efter vaccination med första och andra dosen med mRNA-vaccin jämfört med ovaccinerade. Risken var högst inom sju dagar efter vaccination, och mer uttalad efter andra dosen. Risken för myokardit var högst bland unga män 16 till 24 år. Den justerade incidens rate ratios (IRRs) hos unga män var 5,31 (95 % KI: 3,68; 7,68) för andra dosen Comirnaty och 13,83 (95 % KI: 8,08; 23,68) för andra dosen Spikevax. Antal extra fall var 4 till 6 per 100 000 vaccinerade efter Comirnaty och 9 till 28 per 100 000 vaccinerade efter Spikevax. Estimatet för perikardit var lika som för myokardit.

Resultaten i båda studierna visar att myokardit och perikardit är en sällsynt biverkning efter mRNA vaccination, men att risken är betydligt högre efter vaccination med Spikevax (Moderna) än med Comirnaty (Pfizer/BioNTech). Resultaten är överensstämmande med data från USA, Kanada och England. Orsaken till skillnaden i

risk mellan vaccinererna kan vara att Spikevax innehåller en högre mängd mRNA (100 μg versus 30 μg för Comirnaty), men denna hypotes behöver undersökas ytterligare.

Efter att preliminära resultat från den nordiska studien blivit tillgängliga beslöt hälsomyndigheter i Sverige, Danmark och Finland den 6 oktober 2021 att tills vidare pausa Modernas vaccin för personer födda 1991 och senare.

I likhet med andra publikationer fann man i båda studierna att myokardit och perikardit är en sällsynt biverkning, och även bland unga män. Myokardit rapporteras i betydligt högre frekvens efter naturlig covid-19 infektion än efter vaccination [27]. Både EMA och FDA har konkluderat att nyttan av vaccinationer med mRNA-vaccin överväger riskerna. Myndigheterna har betonat vikten av kommunikation om risken för myokardit/perikardit efter vaccination till professionen och allmänheten.

Förekomst av myokardit/perikardit efter vaccination av barn 5 till 11 år undersöktes i en säkerhetsstudie i USA [25]. Data från tre olika system för säkerhetsövervakning användes (VAERS, v-safe och VSD) under en period när omkring 16 miljoner vaccindoser av Comirnaty (10 μg) gavs till barn 5 till 11 år. Bland 48 775 barn inkluderade i v-safe var de flesta biverkningar (97 %) milda till moderata, mest biverkningar rapporterades dagen efter vaccination och mer efter dos två. Av allvarliga biverkningar identifierades 15 fall av myokardit varav åtta hos pojkar efter dos två (rapporteringsfrekvens 2,2 per miljon doser). Denna frekvens av myokardit är betydligt lägre än den observerad bland tonåringar 12 till 15 år (45,7 per miljon doser). En faktor av betydelse kan vara skillnaden i vaccindos mellan barn och vuxna 12 år och äldre.

Förekomsten av myokardit/perikardit efter första booster dosen (tredje dosen) av mRNA-vacciner är oklar, då studier har uppvisat lite olika resultat. Data från US CDC från olika system för säkerhetsövervakning har indikerat att rapporterings-frekvensen för myokardit/perikardit varit lika eller lägre för första booster dosen jämfört med andra dosen i primärserien. Övervakningsdata från Kanada indikerar att risken för myokardit/perikardit efter tredje dosen är lägre än risken efter andra dosen. I en nyligen publicerad studie från USA med användande av ett system med aktiv säkerhetsövervakning (Vaccine Safety Datalink, VSD) fann man att risken för myokardit/perikardit efter tredje dosen inte var konsistent lägre än

efter andra dosen [28]. Data saknas om intervallet till tredje dosen efter primärimmunisering, vilket kan vara en faktor av betydelse. Ytterligare data behövs för att bedöma risken för myokardit perikardit efter tredje dosen. Mekanismen bakom myokarditen efter mRNA vaccination är oklar.

5 Observationsstudier av immunogenicitet och vaccineffekt mot omikron

5.1 Bakgrund

När omikron (B.1.1.529) upptäcktes i Sydafrika i november 2021 bedömde WHO att det fanns en hög risk för global spridning, vilket snabbt besannades. Kunskapen om omikron och dess undervarianter har successivt ökat vad gäller smittsamhetspotential, klinisk symtombild och effektiviteten av naturlig immunitet och av tillgängliga vacciner. Tidigt identifierade forskare i Sydafrika att omikron hade betydligt fler mutationer i spikproteinet än tidigare VOC (alfa, beta och delta). Jämfört med genomet hos originalvirus visades omikron (BA.1) härbärgera 35 mutationer i spikproteinet, varav 15 lokaliserade i den kritiska receptor bindande domänen (RBD) som är målet för neutraliserande antikroppar [29]. Mutationerna i RBD tydde på att virus kan binda mer effektivt till cellreceptorn *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) och att virus lättare kan undvika upptäckt av neutraliserande antikroppar. Extrapoleringar och preliminära data vittnade om att omikron-mutationerna gör att virus kan spridas snabbare och att det kan undkomma neutraliserande immunsvaret mer effektivt än andra VOC och därmed öka riskerna för reinfektion och genombrotsinfektioner i en vaccinerad population.

En experimentell studie indikerade, baserat på typen av RBD-mutationer, att omikron BA.1 skulle vara var 10 gånger mer smittsam än originalvirus och 2,8 gånger mer smittsam än delta varianten [30]. *In vitro* data visade att omikron BA.1 infekterade ACE-2 celler 4-faldigt mer effektivt än originalvirus och 2-faldigt mer än delta [31]. Flera epidemiologiska studier har verifierat att Omikron BA.1 är mer smittsam än originalvirus [32]. Ett intressant fynd var att omikron BA.1 förökade sig betydligt mer effektivt i human bronkvävnad, men att replikationen i lungvävnad var 10-faldigt lägre jämfört med originalvirus [33]. Dessa data tyder på att omikron skulle

kunna orsaka mindre allvarlig sjukdom i nedre luftvägarna. Majoriteten av observationsstudier (*real-world*) stödjer att omikron BA.1 är associerad med en lägre risk för allvarlig sjukdom, sjukhusinläggning och död jämfört med originalvirus och deltavarianten [34–36]. Dock är det viktigt att i detta sammanhang beakta andra faktorer som hög nivå av vaccinationstäckning och naturlig immunitet som kan bidra till att mildra sjukdomsförloppet för omikron. Trots lägre allvarlighetsgrad kommer den mycket höga smittspridningen med omikron och den lägre vaccineffekten att leda till ökande antal fall av covid-19 och större sjukdomsburda för vården.

Ursprunget för omikron är oklart. Omikron skiljer sig antigen mest från originalvirus jämfört med andra VOC. Redan tidigt identifierades att omikron innefattade tre tydliga undervarianter (BA.1, BA.2 och BA.3). I ett senare skede identifierades ytterligare två undervarianter BA.4 och BA.5, såväl som flera subgrupper av BA.1 och BA.2. Omikronundervarianterna har spridits globalt i omfattande successiva vågor först BA.1, följd av BA.2 och senast BA.5 som dominant variant. Undervarianterna har många gemensamma mutationer, men också unika mutationer. Spikproteinet för BA.4-5 är mest nära besläktat med BA.2. Det har visats att BA.4-5 är omkring fyra gånger så resistent mot neutraliserande antikroppar jämfört med BA.2. Preliminära data har visat att BA.2 är mer smittsam än BA.1 och att BA.4 och BA.5 har en högre tillväxtpotential jämfört med BA.1 och BA.2, vilket kan förklara att varianterna successivt avlöst varandra [29].

5.2 Immunsvar och skyddseffekt mot omikron inducerad av naturlig infektion och vaccin

De multipla mutationerna i spikproteinet hos omikronvarianten gör att en del av spikproteinet inte känns igen av neutraliserande antikroppar inducerade av naturlig infektion eller av tillgängliga vacciner, vilket innebär en stor förmåga hos omikron att undkomma immunsvaren och reducera skyddseffekten [30], vilket verifierats i studier enligt nedan.

5.2.1 Naturlig immunitet

Tidigare studier visade att genomgången naturlig SARS-CoV-2 infektion gav ett skydd på minst 80 procent som kvarstod 10–12 månader [37,38]. Reinfektioner efter naturlig sjukdom var sällsynta under epidemivågorna av alfa och delta varianterna, men relativa risken för reinfektioner ökade signifikant under omikron. En storskalig studie från Sydafrika under den initiala perioden av omikron BA.1 gav tydlig evidens för att omikron jämfört med tidigare VOC är associerad med en betydande förmåga att undkomma immunsvaret på tidigare naturlig infektion. Antalet nya SARS-CoV-2 reinfektioner steg i höjden på ett sätt som ej setts för tidigare VOC [39]. En studie från Qatar fann att skydd av tidigare infektion mot reinfektion var 90 procent mot alfa varianten, 86 procent mot beta varianten, 92 procent mot delta varianten men endast 56 procent mot omikron varianten [40]. Dessa data visar att infektion med andra varianter gav sänkt skydd mot omikron, men att skyddet mot svår sjukdom, hospitalisering och död bibehölls [39]. En rapport från UK estimerade att risken för reinfektion med BA.1 var 5,4 gånger högre jämfört med delta varianten. Innan omikron perioden gav tidigare infektion 85 procent skydd mot en andra infektion inom sex månader, medan skyddet mot reinfektion hade fallit till 19 procent för omikron-infektion [41]. I en studie utvärderades neutraliserande antikroppstiter mot omikron BA.1 i serumprover som insamlats tidigt i pandemin. Jämfört med originalvirus var neutraliserande titernivåer för omikron BA.1 reducerad, 16,9-faldigt i tidig pandemi, 33,8-faldigt för alfa, 11,8-faldigt för beta, 3,1-faldigt för gamma och 1,7-faldigt för delta. Omikron undkommer effektivt neutralisation av serum förvärvat efter infektion av en rad SARS-CoV-2 varianter, vilket betyder att tidigare infekterade individer har begränsat skydd mot omikron [42]. I nyliga studier studerades neutraliserande kapacitet av omikron BA.4 och BA.5 i serum från individer tidigare infekterade med BA.1. Neutralisation av BA.4-5 var reducerad 7-faldigt bland ovaccinerade och 3-faldigt bland vaccinerade, vilket visar att inte ens infektion med tidigare omikron undervarianter ger ett gott skydd mot BA.4-5 [43]. Detta bekräftas av att BA.4-5 orsakat en ny våg och ersatt BA.1 och BA.2. Sammantaget visar data att skyddet mot återinfektion från en tidigare genomgången infektion har sjunkit påtagligt och att mottaglighet för omikron är stor också hos de med naturlig immunitet. Vaccination av denna grupp

är därför av stort värde för att öka antikropps nivåer och skyddet mot infektion orsakad av omikronvarianterna.

5.2.2 Vaccin-inducerad immunitet

Multipla studier som utvärderat neutraliserande kapacitet av vaccin-inducerad immunitet mot omikron varianten har visat en markant reduktion i neutraliserande kapacitet [29]. Omfattningen av reduktionen av den neutraliserande (NT) aktiviteten varierar beroende av VOC, typ av neutralisationstest, vaccintyp, antal doser och dosintervall samt vilka åldersgrupper som testas. En begränsning är att olika neutralisationstester använts i olika studier och resultaten är inte direkt jämförbara. Tidiga resultat visade att serum prover från vaccinerade individer neutraliserade omikron i mycket mindre utsträckning än de andra VOC (alfa, beta och delta).

Studier strax efter upptäckten av omikron, tydde på att två doser mRNA-vaccin inte skyddar tillräckligt mot infektion med omikron. Med olika NT-test plattformar observerades en betydande reduktion (20- till 40-faldig) av neutraliserande aktivitet mot omikron jämfört med originalvirus i serumprover tagna tre till fyra veckor efter andra vaccindosen. Man fann att en tredje dos av Comirnaty (Pfizer/BioNTech) boostade neutraliserande kapaciteten till robusta nivåer. Omikron-neutraliserande titrar efter tredje dosen nådde en nivå liknande den som uppmäts för originalvirus efter två vaccindoser. En till fyra månader efter tredje dosen sjönk titrarna på liknande sätt för omikron som för originalvirus. NT-aktivitet mot omikron kunde detekteras i alla serum prover fyra månader efter booster-dosen. Vad gäller cellulära immunsvaret mot omikron observerades att T-cellsvaret inte påverkades nämnvärt, vilket kan förklara att två vaccindoser kan ge skydd mot allvarlig sjukdom och död orsakad av omikron [44].

I en annan studie undersöktes neutraliserande kapacitet mot omikron efter två och tre doser av Spikevax (Moderna) [45]. En månad efter två vaccindoser var neutraliserande titernivåer 35 gånger lägre för omikron jämfört med originalvirus. Sju månader efter andra dosen hade endast 55 procent av deltagare neutraliserande aktivitet mot omikron och titern var 8,4 gånger lägre än för originalvirus. Efter en booster-dos (50 μ g) ökade NT- titernivåerna 20-falt jämfört med de en månad efter dos två. Antikropps-nivåerna efter booster-dosen var

2,9 gånger lägre än de för originalvirus. Sex månader efter booster-dosen hade titernivåerna mot omikron sjunkit med en faktor på 7,8, men var fortfarande detekterbara hos alla deltagare. Titersänkningsen över tid var snabbare för omikron än för originalvirus. Liknande resultat vad gäller den reducerade neutraliserande kapaciteten mot omikron i serumprover från individer vaccinerade med två doser mRNA-vaccin finns beskrivna i en tidig svensk studie [46].

I en större studie från UK undersöktes 620 serum prover från 364 deltagare (medianålder 45 år) för NT-antikroppar mot omikron efter två och tre vaccindoser [47]. Två till sex veckor efter andra dosen av Comirnaty (Pfizer/BioNTech) var NT-antikropps-nivån mot omikron 7-faldigt lägre jämfört med den mot alfavarianten. I prover tagna tre till fyra månader efter andra dosen hade bara hälften av deltagarna detekterbara NT-antikroppar mot omikron. Antikropps-nivåerna mot omikron sjönk signifikant inom 10 veckor efter dos två. En tredje dos gavs till 80 deltagare (medianålder 55 år) sex månader efter dos två. Endast omkring 40 procent av deltagare hade påvisbara NT-antikroppar mot omikron före boostern, medan samtliga fick en betydande stegring av NT-antikroppar efter tredje dosen. Titernivåerna var i samma storleksordning som de mot deltavarianten efter andra dosen.

Flera senare neutralisationsstudier har visat resultat som överensstämmer med de i tidiga studier. Det står klart att en booster-dos genererar höga nivåer av kors-neutraliserande antikroppar mot omikron, och högre än de inducerade av en naturlig infektion. Alla resultat indikerar att det krävs tre vaccindoser för ett optimalt immunsvaret mot omikron.

Fortsatta studier av immunsvaret mot omikron har genomförts efter uppdykande av nya undervarianter och smittvägar som BA.2, BA.4 och BA.5. En studie visade att BA.1, BA.2 och BA.3 undkom neutralisation av vaccin-inducerade antikroppar efter två och tre doser i jämförbar omfattning, vilket talar för att vaccinresistens inte var förklaringen till expansionen av BA.2 [48]. Det har senare visats att BA.2 har en högre tillväxt- och transmissionspotential än BA.1. Data på BA.4-5 har i studier visat högre resistens mot neutraliserande antikroppar inducerade av naturlig infektion och vaccin och lägre titernivåer jämfört med BA.1 och BA.2. Boostervaccination med tillgängliga vacciner har rapporterats inducera påtagligt ökade neutraliserande antikropps-svar mot BA.4-5, dock 2- till 4-faldigt lägre än mot BA.1 och BA.2 och mer kortlivade [49-52]. BA.4-5 kan und-

komma antikroppar från tidigare infektioner med BA.1 och vaccingombrott, vilket indikerar att det är möjligt med reinfektioner med dessa varianter [43].

BA.5 som dominerar globalt är den mest vaccinresistenta SARS-CoV-2 varianten vid denna tidpunkt. BA.5 sprids lättare, men har inte associerats med svårare grad av sjukdom än andra varianter. En studie från Sydafrika visade att patienter infekterade med omikron BA.4-5 hade samma risk för svår sjukdom som patienter infekterade med BA.1, men mindre risk än de infekterade med delta varianten [52]. De globala dödstaten för covid-19 har fortsatt att gå ner trots ökad rapportering av fall med omikron BA.5.

Det cell-medierade immunsvaret på naturlig infektion och vaccination spelar en viktig roll i skyddet mot svår covid-19 sjukdom [53]. I motsats till antikroppssvaren mot SARS-CoV-2 virusvarianter tycks inte T-cellsvaren bli påverkade eller försvagade av omikron. T-cellsvaren förväntas kvarstå robusta mot omikron [54]. T-cells immuniteten är sannolikt förklaringen till att två doser av tillgängliga vaccin trots suboptimala antikroppssvar mot omikron fortfarande ger ett högt skydd mot allvarlig sjukdom och död.

5.2.3 Hybridimmunitet

Med hybridimmunitet avses en kombination av covid-19 vaccination med en eller flera doser och minst en tidigare SARS-CoV-2 infektion före eller efter första vaccinationen [55,56]. Hybridimmunitet uppstod som en form av 'superimmunitet' 2021 när personer med tidigare genomgången naturlig infektion som fått covid-19 vaccin befanns ha neutraliserande antikroppsnivåer som var 50 gånger högre än ovaccinerade tidigare infekterade personer [57]. Flera studier tyder på att hybridimmunitet inducerar mer kors-neutraliserande antikroppssvar mot alfa-, beta- och deltavarianterna än enbart naturlig infektion eller vaccination [58,59]. Om vaccination skedde före och efter SARS-CoV-2 infektion hade ingen inverkan på immunsvaret. Ålder var ingen signifikant faktor, äldre får samma superimmunitet som yngre personer [60]. Formering av minnes B-celler av vaccination och ökning av antikroppssvaret av naturlig infektion resulterar i varaktiga svar, hög nivå av kors-variant neutraliserande antikroppssvar och minskad risk för reinfektion. Skyddet mot reinfektion avtar med

tiden efter infektion eller vaccination, men uppföljning efter sex till åtta månader visade att hybridimmunitet hade den högsta nivån av skydd medan två doser vaccin hade lägst skydd. En dos vaccin plus infektion genererade samma skydd som tre doser vaccin [61]. I andra studier har man visat att skyddet mot SARS-CoV-2 infektion avtog upp till sex månader efter andra vaccindosen medan skyddet hos de med hybridimmunitet kvarstod hög mer än ett år. Dessa studier utfördes när deltavarianten dominerade och gäller ej för omikron varianter.

I en svensk retrospektiv registerstudie (mars 2020 till oktober 2021) baserad på hela befolkningen evaluerades risken för reinfektion och covid-19 hospitalisering hos individer med naturlig och hybrid immunitet [62]. Naturlig immunitet var associerad med 95 procents lägre risk för SARS-CoV-2 reinfektion och 87 procent lägre risk för sjukhusvistelse jämfört med individer utan immunitet under en uppföljningstid på 20 månader. En-dos hybridimmunitet var associerad med 58 procent lägre risk för reinfektion och 94 procent lägre risk för hospitalisering jämfört med naturlig immunitet, med evidens på avtagande skydd under en uppföljningstid på nio månader. Motsvarande siffror för två-dos hybridimmunitet var 66 procent respektive 90 procent, men utan tecken på avtagande under uppföljningen under nio månader. Data indikerar att risken för återinfektion var låg efter tidigare genomgången SARS-CoV-2 infektion, men att hybridimmunitet gav mycket högre riskreduktion mot reinfektion och hospitalisering i upp till nio månader. Av detta framgår att det starkaste skyddet man kan få är en kombination av genomgången infektion plus vaccination. Denna studie utfördes under en period då alfa- och deltavarianten dominerade och gäller ej för omikron varianter.

Ariën och medarbetare undersökte neutraliserande antikroppar mot ursprungsvirus (Wuhan), delta- och omikronvarianter i tre grupper om 10 individer: 1) ovaccinerad som genomgått en allvarlig SARS-CoV-2 infektion, 2) vaccinerad med tre doser och 3) genomgången infektion och vaccinerad med tre doser [63]. Grupperna hade en medelålder på 71 år, 51 år respektive 67 år. Alla hade sjuknat eller blivit vaccinerade (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) i en tid när Wuhan cirkulerade. Boosterdosen var given i median sju till åtta månader efter dos två. Proverna togs 14 till 28 dagar efter infektion eller vaccination. Individer med naturlig immunitet hade lägst NT-antikroppssvar oavsett variant (GMT 1 086 mot Wuhan, 151 mot delta

och <50 mot omikron). Gruppen med tre vaccindoser hade signifikant högre NT-antikropps-nivåer (GMT 2 157, 477 respektive 165). Gruppen med hybridimmunitet uppvisade högsta NT-antikropps-nivåerna (GMT 4 822, 1 159, respektive 236). I alla tre grupperna var det en signifikant reduktion i titernivåer för varianterna, mest uttalat för omikron, i jämförelse med Wuhan. Även om hybridimmuna uppnådde högst GMT mot omikron var skillnaden mellan grupp 2 och 3 inte statistiskt signifikant. Resultaten visar att tre doser inducerar neutraliserande antikroppskapacitet mot omikron och att vaccin-inducerade svar överträffar naturlig immunitet. Hybridimmunitet gav högsta immunsvaren.

I en test-negativ fall-kontroll studie (december 2021 till mars 2022) i Kanada inkluderande över 600 000 individer undersöktes skyddet mot reinfektion med omikron hos de som tidigare genomgått en infektion orsakade av tidigare VOC med eller utan mRNA-vaccination [64]. Bland ovaccinerade var tidigare icke-omikroninfektion associerad med 44 procents lägre risk för återinfektion med omikron och 81 procents lägre risk för sjukhusinläggning. Ju allvarligare tidigare infektion desto högre kors-skydd mot omikron. Bland hybridimmuna individer jämfört med vaccinerade infektions-naiva individer var skyddet mot reinfektion med omikron signifikant högre, 65 procent vs 20 procent för en dos, 68 procent vs 42 procent för två doser och 83 procent vs 73 procent för tre doser. Skyddet mot sjukhusinläggning hos hybridimmuna var 86 procent efter en dos, 94 procent efter två doser och 97 procent efter tre doser. Tidigare infektion gav samma skydd mot omikron som två vaccindoser till infektions-naiva individer. Totalt för samma antal doser gav hybridimmunitet 70 till 80 procents bättre skydd mot sjukhusinläggning än vaccination av infektions-naiva individer. Fynden visar att vaccination med två eller tre doser till individer som tidigare genomgått en icke-omikroninfektion gav högst skydd mot svår sjukdom orsakad av reinfektion med omikron. Resultaten överensstämmer i stort med fynd från andra studier även om skyddet av tidigare infektion i jämförelse med två vaccindoser utfallit lite olika. Detta kan bero på att tiden sedan infektion eller vaccination varierat i studierna.

I en nylig stor kanadensisk test-negativ fall-kontroll studie (mars till juni 2022) utvärderades skyddet mot omikron BA.2 reinfektion associerad med tidigare genomgången infektion med BA.1 eller med tidigare pre-omikron varianter bland vårdpersonal med eller utan

mRNA vaccination [65]. Pre-omikroninfektion var associerad med 38 procents reducerad risk för BA.2 reinfektion. BA.2 skyddet var högre bland de som fått en (56 %), två (69 %) eller tre vaccindoser (70 %). Skyddet av tre vaccindoser bland de som inte tidigare haft naturlig infektion var 46 procent. Post-omikroninfektion med BA.1 var associerad med 72 procents reducerad risk för BA.2 reinfektion. BA.2 skyddet var högre bland de som fått två vaccindoser (96 %), men tre doser ökade inte skyddet ytterligare. Skyddseffekten kvarstod minst fem månader. Dessa data tyder på att nyttan av en tredje dos kan vara begränsad för personer med hybridimmunitet, dock beroende av tidsintervall och variant. Andra studier har funnit att en tredje dos till hybridimmuna påtagligt ökar skyddet.

I en test-negative fall-kontroll studie (maj till juli 2022) i Qatar undersöktes skyddseffekt av tidigare naturlig infektion (+ vaccination) mot BA.4-5. Skyddet av en pre-omikron infektion mot symtomatisk BA.4-5 reinfektion var 35,5 procent och av en post-omikron infektion (BA.1 och BA.2) var skyddet 76 procent. Dock var gapet mellan pre-omikroninfektioner och BA.4-5 infektioner ett år längre än mellan BA.1/BA.2 infektioner, vilket tyder på att avtagande immunitet över tid kan spela en roll för resultaten [66]. Fynden överensstämmer med data från Portugal där över 98 procent av befolkningen fullföljt en primärserie av två vaccindoser. Man fann att en tidigare infektion med BA.1 och BA.2 gav det maximala skyddet (75%) mot reinfektion med BA.5, medan skyddet för tidigare infektioner med alfa- och deltavarianter var lägre (55 respektive 61 procent) [67].

I en landsomfattande observationsstudie i Danmark estimerades naturlig och vaccin-inducerad immunitet mot omikron BA.5 relativt till BA.2. Deltagare med tidigare omikroninfektion (BA.1 eller BA.2) som var vaccinerade med tre doser hade ett mycket högt skydd (94 %) mot att bli återinfekterad med BA.5. Vaccineffekten mot reinfektion var lika och inte sämre för BA.5 än den för BA.2 [68].

Sammanfattning 5.2

Omikron är en ny utmaning i målet att uppnå kontroll över coronapandemin på grund av variantens höga smittsamhet och förmågan att undgå antikroppar genererade av vaccin och naturlig infektion. Evolu-

tionen av SARS-CoV-2 fortgår med uppdykande av nya varianter med mutationer som medför ökande vaccineresistens.

Multipla studier som utvärderat neutraliserande kapacitet av naturlig och vaccin-inducerad immunitet har påvisat en markant reduktion av neutralisation av omikronvarianterna, vilket resulterat i en snabbt ökande frekvens av reinfektioner. Genombrottsinfektionerna har i regel varit milda och få fall av allvarlig sjukdom har rapporterats hos fullt vaccinerade individer. Resultaten i neutralisationsstudier med den kraftigt nedsatta neutraliserande aktiviteten mot omikron har i observationsstudier visats vara associerad med en sämre skyddseffekt. Två vaccindoser ger inte längre tillräckligt skydd mot infektion av omikron, en tredje dos krävs för ett optimalt immunsvaret och skyddseffekt. Fortfarande ger dock två vaccindoser ett visst skydd mot allvarlig sjukdom, sjukhusinläggning och död, men flera studier har visat att en boosterdos återupprättar neutraliserande immunsvaren och ökar skyddet mot allvarlig sjukdom orsakad av omikron. Naturlig immunitet ger visst skydd mot reinfektion, men administration av en vaccindos resulterar i ett förstärkt och bredare skydd, som är bättre än två vaccindoser till en seronegativ individ. Minst två doser till naturligt immuna behövs för att ge skydd mot omikron. Hybridimmunitet, en kombination av covid-19 vaccination och minst en tidigare naturlig infektion, har visats generera ett starkare, bredare och mer varaktigt skydd mot omikron. Hybridimmunitet har sannolikt blivit norm globalt på grund av ökande exposition för naturliga infektioner och vaccinationer (reinfektioner och genombrottsinfektioner) och kan ge ett robustare skydd mot uppdykande virusvarianter. Hur väl hybridimmunitet skyddar äldre är inte känt, men är sannolikt lägre. Optimalt intervall till vaccination efter naturlig infektion är inte känt, men EMA anser att man efter en genomgången infektion kan avvakta med vaccination tre till fyra månader. I Kanada rekommenderas ett intervall på sex månader. Infektion med de första omikronundervarianterna BA.1 och BA.2 hos vaccinerade gav ett högre skydd mot BA.4 och BA.5 än tidigare naturliga infektioner med pre-omikronvarianter. Emellertid kan avtagande immunitet spela in här eftersom infektion med pre-omikronvarianter ligger längre tillbaka i tid. En angelägen fråga är hur varaktiga immunsvaret och skydd som uppnås av tidigare infektioner, vaccin-inducerad immunitet och hybridimmunitet, vilket delvis besvarats i studier som refereras nedan. Det saknas dock en del information för att avgöra vilket som

är det mest optimala vaccinationsschemat och hur många boosterdosor som behövs. Utvecklingen av vaccin mot covid-19 gick snabbare än förväntat (kortare än ett år), men det är uppenbart att just optimering av vaccinationsschemat inte hanns med, även om säkerheten och den initiala effektiviteten inte kunde ifrågasättas. Uppkomsten av varianter, inte minst omikron, har visat att det kanske är omöjligt att i pandemiska situationer veta från början hur många dosor som skall ges, hur ofta och vilken roll hybridimmunsiering spelar.

5.3 Observationsstudier av vaccineffektivitet av boosterdosor mot omikronvarianter

5.3.1 Bakgrund

Underlag till regulatoriskt godkännande av mRNA-vaccinerna för en boosterdos (tredje dos) till vuxna över 18 år och efterföljande boosterstudier redogjordes för i Delbetänkande i avsnitt 8.2. Även effekt och säkerhet av heterologa boosterregimer ("mix and match"), där ett annat covid-19 vaccin än det som använts för primärvaccination ges som booster beskrevs. I föreliggande avsnitt skildras observationsstudier (*real world* studier) av effekt och säkerhet av boosterdosor under omikronperioden.

Kombinationen av reducerad vaccineffekt mot SARS-CoV-2 infektion i en period med omikron varianter och en hög vaccinationstäckning har resulterat i ett ökande antal covid-19 fall bland vaccinerade individer. Effektivitet av covid-19 vacciner blir alltmer komplicerat att tolka på grund av effekt av tidigare naturliga infektioner på risken och allvarligheten av återkommande reinfektioner, uppdykande av nya omikron undervarianter och avtagande av immuniteten över tid. Att skilja ut effekt av nyare varianter med ökande grad av vaccinresistens från effekter av avtagande skydd över tid är svårt. Det är viktigt att beakta tid sedan vaccination/naturlig infektion i utvärderingen av skyddseffekt.

I stället för att utvärdera *absolut* vaccineffektivitet med en ovaccinerad referensgrupp använder många författare en alternativ metod som estimerar *relativ* vaccineffektivitet (RVE). RVE bedömer associationen mellan risk för covid-19 och vaccinationsstatus bland olika vaccinerade grupper som tex fjärde boosterdos vs tredje boosterdos. RVE evalueringar är användbara för populationer med hög vaccina-

tionsgrad som äldre och riskgrupper och för policybeslut rörande nyttan av ytterligare boosterdosor bland vaccinerade populationer.

Akkumulerad evidens har demonstrerat att omikron har en betydande förmåga att undkomma infektionsinducerad och vaccininducerad immunitet. Vaccineffektiviteten är lägre mot infektion och symtomatisk sjukdom orsakad av omikron än mot andra virusvarianter. Dessutom tycks skyddet avta snabbare för dessa omikrontillstånd efter primärimmuniseringen och boosterdosor. Skyddseffekten mot allvarlig omikronsjukdom är högre, vilket kan bero på bibehållen cellulär immunitet. Emellertid har det blivit komplicerat att bedöma vaccineffektivitet med användande av sjukhusinläggning som ett mått på allvarlig sjukdom, eftersom omikron i regel ger milda infektioner och den höga incidensen av omikroninfektion. Patienter kan läggas in på sjukhus på grund av en helt annan åkomma än covid-19 sjukdom och som ett bifynd testa positivt för omikron. Vaccineffektiviteten mot allvarlig omikronsjukdom kan på så sätt undervärderas. WHO rekommenderar att man i studier använder mer specifika definitioner för svår covid-19 sjukdom såsom indikatorer på andningssvårigheter inkluderande syrgasbehov, användandet av ventilationsstöd och inläggning på IVA. Detta möjliggör en bättre karakterisering av hur vaccinerna fungerar mot allvarlig sjukdom orsakad av omikron och andra virusvarianter [69].

5.3.2 Observationsstudier av en tredje dos

Flera studier har visat att en boosterdos (tredje dos) återupprättar och breddar neutraliserande immunsvar och ökar skyddet mot sjukhusinläggning och allvarlig sjukdom orsakad av omikron. Vaccineffektivitet (VE) av en boosterdos mot infektion och mild sjukdom har dock visats vara betydligt lägre och mer kortlivat än för tidigare virusvarianter, vilket även visats i en svensk studie [70]. I en testnegativ fall-kontroll studie i England utvärderades VE mot symtomatisk sjukdom (mild sjukdom) orsakad av omikron- och deltavarianten efter primärimmunisering med två vaccindoser av Comirnaty (Pfizer/BioNTech) och efter en boosterdos [71]. Vid alla mätpunkter efter primär- och bostervaccination var VE mot symtomatisk sjukdom högre för delta än för omikronvarianten. VE mot symtomatisk omikroninfektion efter två doser var 65,5 procent vid två till fyra veckor

och sjönk till 8,8 procent efter 25 veckor. Efter tre doser ökade VE till 67 procent efter två till fyra veckor och sjönk till 45,7 procent efter minst 10 veckor. En heterolog boosterdos med Spikevax ökade VE mot omikron till 74 procent efter två till fyra veckor och sjönk till 64 procent efter fem till nio veckor. Resultaten visar att två doser mRNA vaccin är otillräckligt för att ge adekvat skydd mot infektion och mild sjukdom orsakad av omikronvarianten. En bosterdos gav en signifikant ökning av skyddet mot infektion, som dock avklingade snabbt över tid.

En amerikansk studie utvärderade relativa effektiviteten (RVE) mot covid-19 infektion av en tredje vaccindos (boosterdos eller en extra dos i primärschemat för immunsupprimerade) jämfört med primär-immunisering hos individer på äldreboenden under en period av utbredd cirkulation av omikronvarianten (februari till mars 2022). RVE mot infektion, alltså den tilläggseffekt som uppnåddes för en tredje dos jämfört med primärvaccination med två doser, var 49,6 procent [72].

Vaccineffektivitet av en boosterdos mot allvarlig omikronsjukdom har utvärderats i flera studier med lite olika resultat. Vissa studier har visat att VE mot sjukhusinläggning var påtagligt nedsatt för omikron jämfört med deltavarianten, också efter en boosterdos [73,74] medan andra studier visat mycket hög skyddseffekt mot båda varianterna på över 90 procent efter booster dosen [75,76]. Detta kan sammanhånga med hur man definierat allvarlig sjukdom i studierna och vilka åldersgrupper som inkluderats. Studier i England [77], Qatar [78], och USA [79] har evaluerat VE mot svår omikronsjukdom, baserat på strikta WHO kriterier, inkluderande syrgasbehov, användandet av ventilationsstöd och inläggning på IVA. Efter tre doser var VE mot allvarlig omikronsjukdom över 90 procent både hos individer yngre och äldre än 65 år. Skyddseffekten sjönk något över tid men var fortfarande över 80 procent tre till fyra månader efter booster dosen.

Varaktighet av skydd efter tredje dosen är en högprioriterad fråga som behöver belysas för att avgöra om och när ytterligare booster-doser krävs för upprätthållande av skyddet mot allvarlig sjukdom. I studier har varaktigheten av skyddseffekten mot omikron-relaterad hospitalisering efter booster dosen varierat; i en studie sjönk VE från 90 procent till 78 procent efter fyra till fem månader [80], medan i en annan studie sjönk VE från 85 procent till 55 procent efter mer än tre månader [81]. I en nylig publicerad kanadensisk studie fann man att skyddseffekten mot svår omikronsjukdom klingade av relativt snabbt under en uppföljningstid av fyra till sex månader efter booster-

dosen [82]. Enligt ECDC har data från flera studier avseende varaktighet av vaccinskydd adresserat omikron BA.1 och BA.2. Sammantaget tyder dessa studier på att skyddet mot allvarlig omikronsjukdom är högt (77 % till 94 %) under de första två till tre månaderna för att sedan gradvis sjunka, där VE estimerat varierat från 53 procent till 100 procent [83].

En nylig test-negativ fall-kontroll studie i England utvärderade effektiviteten av covid-19 vaccin mot allvarlig sjukdom (hospitalisering) orsakad av omikron BA.4 och BA.5 jämfört med omikron BA.2. En högre VE sågs för individer som fått en tredje och fjärde dos jämfört med individer med avtagande immunitet efter två doser givna minst 25 veckor tidigare. Under studien bedömdes 32 845 test från sjukhusvårdade patienter varav 25 862 var negativa (kontroller), 3 432 var BA.2, 2 273 var BA.4 och 947 var BA.5. Det fanns ingen evidens för en reducerad VE mot sjukhusinläggning för BA.4 eller BA.5 jämfört med BA.2. Den ökande VE var 57 procent, 60 procent och 52 procent för BA.4, BA.5 respektive BA.2 vid två till 14 veckor efter tredje eller fjärde dosen. Det var ingen skillnad i boostereffekt mellan mRNA-vaccinerna. Dessa data ger evidens för att tillgängliga vacciner genererar fortsatt hög skyddseffekt mot allvarlig sjukdom orsakad av BA.4 och BA.5 [84].

Duration av VE av tre doser mRNA vaccination mot sjukhusinläggning utvärderades i en test-negativ studie i USA under en omikron BA.4/BA.5 dominant period. Studiedeltagare (2 406 fall och 2 324 kontroller) rekryterades från 21 sjukhus i ett nätverk. Tre-dos VE under BA.1/BA.2 och BA.4/BA.5 perioder var 79 procent respektive 60 procent under fyra månader och avklingade till 41 procent respektive 29 procent efter mer än 120 dagar post-vaccination. Resultaten i denna studie tyder på en nedsatt effekt mot BA.4/BA.5-relaterad sjukhusinläggning och att skyddseffekten klingade av efter fyra månader [85].

En studie från USA undersökte vaccineffektivitet av två, tre och fyra doser mot Covid-19-relaterad hospitalisering bland immunsupprimerade vuxna 18 år och äldre under en period dominerad av omikron undervarianter (december 2021 – augusti 2022). Studien hade en test-negativ design inom ett multi-stats nätverk och analyserade över 34 000 sjukhusinläggningar av vuxna med immunsupprimerande tillstånd. Skyddseffekten av två doser av mRNA-vaccin var 36 procent, vilket ökade till 67 procent av en tredje dos under en period av omikron BA.1 dominans. Effektiviteten minskade under en period med omikron BA.2/BA.2.12.1 och BA.4/BA.5. dominans till 32 procent

90 dagar efter dos tre och till 43 procent sju dagar efter fjärde dosen [86]. Resultaten visar att mRNA vaccinerna i en tre-dos primärserie plus en boosterdos hade moderat effekt mot omikron hos immun-supprimerade patienter. Nyttan och effektiviteten av ett uppdaterat bivalent mRNA-vaccin behöver utvärderas i denna riskgrupp.

Allvarlig covid-19 sjukdom efter full vaccination med primärserien och initiala booster dosen utvärderades i en poolad analys av nationella prospektiva kohortstudier inkluderande 30 miljoner individer i England, Skottland, Nordirland och Wales. Registerdata på PCR-testning, vaccination, hospitalisering och mortalitet användes i studien. Under perioden 20 december 2021 till 28 februari 2022 hade 59 510 (0,4 %) av de som fått primärserien och 26 100 (0,2 %) av de som fått en tredje dos insjuknat i svår covid-19 sjukdom. Risken för allvarlig sjukdom reducerades efter booster dosen från 8,8 per 1 000 person-år till 7,6 per 1 000 person-år. En viss skillnad i frekvensen av svår sjukdom mellan mRNA-vaccinerna observerades till Spikevax (Moderna) fördel. Äldre (>80 år), de med multipla (>5) underliggande sjukdomar, immunsuppression och kronisk njursjukdom hade fortsatt hög risk för allvarlig sjukdom trots booster dosen. Man fann också att alla grupper 65 år och äldre hade ökad risk för allvarlig sjukdom relativt till referensgruppen 18 till 49 år. Individer som genomgått en naturlig infektion före booster dosen hade en reducerad risk jämfört med infektions-naiva [87]. Dessa resultat visar på nyttan av den initiala booster dosen, men att vissa riskgrupper har en kvarstående avsevärd risk för allvarlig sjukdom. Ytterligare booster doser behöver ges och prioriteras till definierade högriskgrupper.

I Sverige rekommenderade Folkhälsomyndigheten den 28 september 2021 att personer boende på SÄBO, individer med hemtjänst och hemsjukvård och alla personer över 80 år skulle erbjudas en påfyllnadsdos (tredje dosen) mot covid-19. Den 27 oktober och 24 november 2021 utökades rekommendationen, som i tredje steget gällde alla vuxna över 18 år. Vaccinationstäckningen i Sverige för den tredje dosen är 66,4 procent bland personer 18 år och äldre (3 november 2022).

5.3.3 Observationsstudier av en fjärde vaccindos

5.3.3.1 Bakgrund

Epidemiologiska och immunologiska studier har visat att skydds-effekt efter tre vaccindoser avtar över tid. Redan tre till fyra månader efter den första påfyllnaddosen sjunker de neutraliserande antikropps-nivåerna och skyddet mot covid-19 infektion som är orsakad av omikronvarianten. I ljuset av en ökad smittspridning efter SARS-CoV-2 omikronvariantens uppdykande införde många EU länder en andra påfyllnadsdos (fjärde dos) att ges tre till sex månader efter dos tre. Israel var det första landet i världen som införde en fjärde dos 2 januari 2022. Man hade observerat ökat antal sjukhusinläggningar i landet och avklingande neutraliserande immunsvår cirka fyra månader efter dos tre. Fjärde dosen erbjöds till hälso- och sjukvårdspersonal och alla som var 60 år och äldre. De flesta andra länder införde rekommendationen om en andra påfyllnadsdos till äldre och riskgrupper i april 2022.

EMA och ECDC har kommunicerat gemensamma uttalanden om fjärde dosen. Den 7 april 2022 konkluderade myndigheterna att det var för tidigt att överväga en andra booster-dos för den allmänna befolkningen, men samtyckte att dosen kunde ges till individer 80 år och äldre [88]. Detta efter att ha granskat data på den högre risk av allvarlig covid-19 i denna åldersgrupp och skyddet som genereras av den fjärde dosen. För immunkompetenta vuxna under 60 år ansågs att det inte fanns evidens till stöd för att vaccinskyddet avklingar eller att fjärde dosen gör någon ytterligare nytta. Man konstaterade dock att booster-dosen inte är associerad med säkerhetsproblem. Baserat på rapporter om ökad smittspridning och ökade sjukhus- och IVA-inläggningar i EU i kontexten av uppdykande omikron BA.4 och BA.5 kom EMA och ECDC 11 juli 2022 med ett uppdaterat uttalande. Myndigheterna rekommenderade att medlemsstaterna i EU bör överväga att ge en fjärde dos minst fyra månader efter tredje dosen till alla individer 60 till 79 år och till grupper med ökad risk för allvarlig sjukdom oavsett ålder [89].

WHO kom den 18 augusti 2022 ut med rekommendationer för användning av en andra booster-dos [90]. WHO rekommenderade att en andra booster-dos fyra till sex månader efter tredje dosen ska övervägas till följande riskgrupper: alla äldre personer (åldersgräns definierad av länderna själva), de med immunbristtillstånd, vuxna

med underliggande sjukdomar, gravida och sjukvårdspersonal. WHO angav att de är flexibla vad gäller användning av homologa eller heterologiska boostervaccinations-schema.

Smittspridningen av omikronvarianten i Sverige tog fart i början av år 2022. Då fall började rapporteras bland grupper med ökad risk för allvarlig sjukdom gick Folkhälsomyndigheten 14 februari 2022 ut med en rekommendation om en andra påfyllnadsdos till personer som bor på SÄBO, personer med hemtjänst eller hemsjukvård och personer 80 år och äldre. Dosen rekommenderades att ges tidigast fyra månader efter dos tre [91]. Eftersom smittspridningen och sjukhusinläggningar fortsatte att vara betydande i kombination med avtagande vaccinskydd fyra månader efter tredje dosen utökades rekommendationen 16 april 2022 till att omfatta alla som är 65 år och äldre, personer som är 18 till 64 år med Downs syndrom och personer som är 18 till 64 år med måttlig till allvarlig immunbrist [92]. Övergripande målet angavs vara att förhindra allvarlig sjukdom och död i covid-19. Vaccinationstäckning (3 november 2022) i Sverige är 79,5 procent för fyra doser bland personer 65 år och äldre.

5.3.3.2 Observationsstudier av effekt och säkerhet

I de första studierna från Israel av effekt och säkerhet av en fjärde dos observerades att skyddet mot infektion av omikron var kortvarigt, men skyddet mot allvarlig sjukdom bestod under första sex till 10 veckorna. Inga säkerhetssignaler rapporterades associerad med den fjärde dosen. De flesta studier av vaccineffektivitet av en andra booster-dos har emanerat från Israel, men följdes senare av studier från USA och EU.

I en mindre klinisk studie i Israel uppmättes immunsvaret fyra-fem månader efter dos tre i en kohort av sjukvårdspersonal (n=1050) som erbjöds Comirnaty eller Spikevax [93]. Före booster-dosen var neutraliserande antikroppstitern mot omikronvarianten fyra till sex gånger lägre jämfört med den för deltavarianten. Ett antal av studiedeltagarna hade vid denna tidpunkt inga mätbara neutraliserande antikroppar mot omikron. Av kohorten fick 274 en fjärde dos, övriga var kontroller. Två veckor efter dos fyra uppvisade samtliga deltagare 10-faldigt högre neutraliserande antikropps-nivåer mot originalvirus, delta och omikronvarianten, vilket låg på samma nivå som efter dos tre.

Vaccineffektiviteten mot infektion bedömdes genom veckovisa PCR tester. Av kontrollgruppen drabbades 25 procent av en omikroninfektion jämfört med 18 procent i Comirnaty gruppen och 21 procent i Spikevax gruppen. VE mot omikroninfektion var 30 procent respektive 11 procent. Höga virusnivåer noterades bland infekterade fall. VE mot symptomatisk infektion var något högre, 43 procent i Comirnaty gruppen och 31 procent i Spikevax gruppen. Författarna konkluderade att en fjärde dos ger ett acceptabelt immunsvaret om än lägre mot omikron än andra VOC, att en fjärde dos var säker och att vaccineffekten mot symptomatisk infektion var moderat. Man fastslog vidare vaccinerna inte skyddar mot infektion och transmission och att nyttan av att vaccinera vårdpersonal förefaller marginell.

Ytterligare en studie från Israel med en öppen design utvärderade immunogenicitet och effekt av Spikevax och Comirnaty som en fjärde dos bland sjukvårdspersonal (n=700) (medianålder 58 år) med en uppföljning på sex månader [94]. Neutraliserande antikroppsnivåerna sex månader efter booster dosen var detekterbara och något högre än före fjärde dosen, 1,04-faldig för Spikevax och 0,75-faldig för Comirnaty. Nära 60 procent av vaccinerade drabbades av en SARS-CoV-2 infektion. Kumulativ effektivitet av båda vaccinerna i att förhindra infektion var lika låg (VE 15 %). VE mot symptomatisk sjukdom var något högre med viss icke-signifikant fördel för Spikevax. Resultaten visar att VE av en fjärde dos mot covid-19 infektion är kortlivad. Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två mRNA-vaccinerna.

Antikroppssvar och cell-medierat svar analyserades också hos en tysk kohort av sjukvårdspersonal (n=26) som fick en andra påfyllnadsdos [95]. Anti-spike IgG och neutraliserande immunsvaret mot SARS-CoV-2 VOC inkluderande alfa, beta, delta och omikron BA.1 och BA.2 uppmättes i prover tagna före och efter booster dosen. Den andra påfyllnadsdosen resulterade i en signifikant stegring av anti-spike IgG. Neutraliserande antikroppstitrar mot originalvirus ökade 7-faldigt, medan titrarna mot VOC inte ökade i samma omfattning och nivåerna var lägst mot omikron. T-cellsaktivering kunde dokumenteras hos samtliga studiedeltagare.

I en israelisk observationsstudie, baserad på hälsodataregister, inkluderande 1,2 miljoner individer, 60 år och äldre, jämfördes relativa vaccineffektiviteten mellan den grupp som fått en fjärde dos och gruppen som endast fått tre doser (minst fyra månader innan) [96].

Studien genomfördes 10 januari till 18 februari 2022, en period när omikronvarianten dominerade. Antalet fall av allvarlig covid-19 sjukdom per 100 000 person-dagar en månad efter dos fyra var 1,5 i fyra-dos gruppen mot 3,9 i tre-dos gruppen. Efter justering var frekvensen allvarlig sjukdom lägre med en faktor på 3,5 i fyra-dos gruppen jämfört med tre-dosgruppen. RVE av en fjärde dos var 39 procent. Skyddet mot allvarlig sjukdom kvarstod på samma nivå under sex veckor. Antalet fall av infektion per 100 000 person-dagar var 177 i gruppen som fått fyra doser mot 361 i tre-dos gruppen. Efter fyra veckor var det två gånger lägre risk att drabbas av infektion för de som fått fyra doser jämfört med tre. Skyddet mot infektion var kortlivat och klingade av inom några veckor. Sammantaget gav studien evidens för att fjärde dosen var av nytta och förstärkte skyddet mot allvarlig omikronsjukdom. Uppföljningen i studien var kort så hur länge skyddet varar är oklart.

I en annan observationsstudie i Israel utvärderades relativ effektivitet av en fjärde dos i jämförelse med en tredje dos [97]. Primära analysen inkluderade 182 122 matchade par. RVE 14 till 30 dagar efter dos fyra var 52 procent mot infektion, 61 procent mot symtomatisk infektion, 68 procent mot sjukhusinläggning, 72 procent mot allvarlig sjukdom och 76 procent mot covid-19-relaterad död. Skillnaden i absolut risk (tre doser vs fyra doser) var 180 fall per 100 000 personer för hospitalisering och 68 fall per 100 000 personer för allvarlig sjukdom. Sammantaget visade studien att en fjärde dos gav ytterligare skydd mot covid-19-relaterade sjukdomstillstånd och död. Uppföljningstiden var kort (10 veckor).

Nordström och medarbetare undersökte i en svensk landsomfattande registerstudie effekten av en fjärde dosen covid-19 vaccin på risken att dö (av alla orsaker) bland individer minst 80 år och individer på äldreboenden [98]. Två matchade (1:1) kohorter skapades med en grupp som fick fjärde dosen från 1 januari till maj 2022 och en jämförelsegrupp som fått tre doser. Kohorten på äldreboenden inkluderade totalt 24 524 individer och kohorten 80 år och äldre inkluderade totalt 394 104 individer. Från sju dagar från baslinjen och framåt med en medianuppföljning på över 70 dagar rapporterades 1 119 dödsfall på äldreboenden och 5 753 dödsfall bland individer 80 år och äldre. Under de två första månaderna var VE av en fjärde dos bland äldreboenden 39 procent, vilket därefter sjönk till 27 procent. Motsvarande för de 80 år och äldre var 71 procent respektive

54 procent. Författarna konkluderar att fynden talar för att en fjärde covid-19 vaccindos kan förhindra prematur mortalitet bland de äldre och mest sköra grupperna även efter uppdykande av omikronvarianten.

En amerikansk multi-stats studie utvärderade effektivitet av en andra covid-19 vaccin boosterdos mot infektion, hospitalisering och död bland individer på 196 äldreboenden under perioden mars till juli 2022 [99]. Under perioden cirkulerade omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 och BA.5. Av 9 527 boenden fick 3 245 (34 %) en fjärde vaccindos. VE två månader efter fjärde dosen var 26 procent mot infektion, 74 procent mot sjukhusinläggning och 90 procent mot covid-19-relaterad död. Författarna konkluderar att en fjärde vaccindos bland individer på äldreboenden gav ytterligare skydd mot allvarliga covid-19-relaterade sjukdomstillstånd jämfört med tre doser.

En test-negativ studie bland medlemmar 18 år och äldre (n=24 356) i ett försäkringssystem (Kaiser Permanente) i södra Kalifornien utvärderade vaccineffektivitet av två, tre och fyra doser Comirnaty mot olika omikron BA.4/BA.5-relaterade sjukdomsutfall [100]. Jämförelsegrupp var ovaccinerade individer. Endast de som var över 50 år fick en fjärde dos. Punkttestimat för VE mot BA.4/BA.5 efter två doser var 50 procent eller lägre. Mindre än sex månader efter tredje dosen var VE mot sjukhusinläggning 72 procent, vilket efter sex månader klingade av till 38 procent. Mindre än tre månader efter fjärde dosen var VE mot sjukhusinläggning 66 procent, vilket efter tre månader sjönk till 33 procent. Författarna konkluderar att boosterdoserna gav ökat skydd mot BA.4/BA.5 sjukdom under de första tre månaderna för att sedan avta. Om skyddet kommer att bli bättre och mer varaktigt efter boosterdoserna med de bivalenta BA.4-5 anpassade vaccinerna återstår att utvärdera.

Absolut vaccineffektivitet av en fjärde dos utvärderades i en studie bland individer 60 år och äldre på 626 äldreboenden i Ontario, Kanada under en omikron-dominant period [101]. Jämfört med en ovaccinerad grupp ökade vaccineffekten med varje ytterligare vaccindos och för den fjärde dosen var VE 49 procent mot infektion, 69 procent symtomatisk infektion och 86 procent mot allvarlig sjukdom.

I en retrospektiv kohortstudie från Israel utvärderades vaccineffektivitet av en fjärde dos mot sjukhusinläggning och covid-19-relaterad död bland alla medlemmar i ett hälsosystem i åldern över 60 år [102]. Över en halv miljon individer inkluderades i studien (medelålder 73 år), varav 58 procent fick en fjärde dos. Mortalitet i

gruppen som fick en andra boosterdos jämfördes med gruppen som endast fått en första boosterdos (kontroller) minst fyra månader tidigare. Av de som fick fjärde dosen dog 92 individer jämfört med 232 bland kontroller under studieperioden på 40 dagar. VE av en fjärde mot covid-19-relaterade död var 78 procent och VE mot sjukhusinläggning 64 procent. Författarna konkluderade att en andra boosterdos är livräddande.

Folkhälsomyndigheten har publicerat en registerstudie om skyddseffekt av tre och fyra doser vaccin mot covid-19 baserat på svenska data från februari till augusti 2022 [103]. I rapporten analyserades skyddseffekten mot allvarlig sjukdom och död efter en fjärde vaccindos bland individer 65 år och äldre. Uppföljningstiden var sex månader efter dos fyra. Studien visade att en fjärde vaccindos gav ett mycket högt initialt skydd (över 95%) mot allvarlig sjukdom, sjukhusinläggning och död som kvarstod på en hög nivå under flera månader. Först mot slutet av studieperioden efter mer än 150 dagar avtog skyddet något mot covid-19-relaterad sjukhusinläggning, iva-vård eller död jämfört med ovaccinerade personer. Resultaten är i överensstämmelse med andra studier som refereras i rapporten. Myndigheten drar slutsatsen att skyddet av fyra doser följer samma mönster som tidigare observerats för tre doser, det vill säga att skyddseffekten efter en påfyllnadsdos är hög mot allvarlig sjukdom och död inledningsvis och därefter står sig i flera månader innan den börjar avta något.

Baserat på studieresultaten har Folkhälsomyndigheten utfärdat nya rekommendationer om ytterligare en påfyllnadsdos (femte dosen) av covid-19 vaccin till alla 65 år och äldre från den 1 september 2022 [104]. Myndigheten anger att den femte dosen behövs för att öka skyddet eftersom det har gått mer än fyra månader efter fjärde dosen och att vaccineffekten avtar snabbare för äldre personer än yngre. Rekommendationen omfattar även gravida och medicinska riskgrupper med ökad risk för allvarlig sjukdom. Den genomsnittliga vaccinations-täckningen för den femte dosen efter sex veckor är drygt 50 procent i åldersgruppen över 65 år.

Sammanfattning av fjärde dos

Den fjärde vaccindosen rekommenderas till riskgrupper och äldre i alla länder i EU sedan april 2022 som en konsekvens av den ökade smittspridningen och sjukvårdsbelastningen som orsakats av omikron och dess undervarianter. Israel var först med att i januari 2022 introducera en andra boosterdos och kunde i observationsstudier visa nyttan av en fjärde dos med förstärkt skydd mot svår sjukdom, covid-19-relaterad sjukhusinläggning och död jämfört med individer som endast fått en första boosterdos (tredje dosen). Vaccineffekten mot infektion och mild omikronsjukdom visades vara modest och mycket kortlivad. Man kunde också visa att fjärde dosen återupprättade neutraliserande immunsvarerna till samma nivå som efter tredje dosen. Immunsvarerna klingade av över tid men var detekterbara i minst sex månader.

Senare observationsstudier i andra länder under omikronperioden har konfirmerat resultaten i Israel och visat att fjärde dosen ger förstärkt skydd mot allvarlig sjukdom och död hos de allra äldsta och sköraste grupperna. I den svenska studien av Nordström och medarbetare visades att mortaliteten (alla orsaker) hos SÄBO och de 80 år och äldre kunde minskas signifikant av en andra boosterdos även efter uppdykande av omikronvarianten [98]. En livräddande dos!

Varaktigheten av skyddet mot allvarlig covid-19 sjukdom efter fjärde dosen har undersökts i flera studier och visats kvarstå tre till fem månader. Det är inte helt klarlagt om skyddet mot svår sjukdom avklingar snabbare för omikron BA.5. Folkhälsomyndigheten visade i sina välgjorda studier att efter 150 dagar börjar skyddet efter andra boosterdosen, i likhet med första boosterdosen, avta något. Fynden föranledde myndigheten att rekommendera en femte dos för att förstärka vaccinskyddet till alla 65 år och äldre och medicinska riskgrupper från 1 september 2022.

ECDC har i ett uttalande 18 juli 2022 sagt att det inte finns stöd för att ge en fjärde dos till immunkompetenta individer under 60 år. Man uttryckte också att en fjärde dos till vårdpersonal sannolikt är av marginell nytta för att minska transmission och av begränsad duration. Med förväntade epidemivågor hösten/vintern 2022 rekommenderar ECDC ytterligare boosterdos till vulnerabla grupper. Om hög smittspridning kan det vara aktuellt att ge extra doser även till vård-

personal. Myndigheten betonar att det är viktigt att fortsätta alla ansträngningar att öka vaccinationstäckningen.

6 Forskning och utveckling av nästa generation av covid-19-vacciner

Det globala vetenskapssamhället svarade anmärkningsvärt snabbt och effektivt med att skapa vacciner mot SARS-CoV-2 i ett kooperativt kraftprov som saknar motstycke, som räddade 20 miljoner liv under det första året av pandemin [2]. mRNA-vaccinerna mot covid-19 var det stora genombrottet. Vaccinerna har spelat en kritisk roll med att reducera morbiditet och mortalitet i covid-19. Emellertid har vacciner visat sig otillräckliga ur flera aspekter, något som blivit tydligt under pandemins gång.

En av de viktigaste begränsningarna med mRNA-vaccinerna är att de inte genererar robust och varaktig immunitet. Studier har visat att primär vaccination och boosterdosor inte ger skydd mer än tre till fem månader. För att upprätthålla immuniteten krävs upprepade påfyllnadsdosor var fjärde till sjätte månad, vilket inte är hållbart i längden. Den andra begränsningen är den fortsatta evolutionen av SARS-CoV-2 med snabb utveckling av nya virusvarianter som är kapabla att undkomma vaccin-inducerad immunitet. Existerande vacciner ger inte tillräcklig brett skydd för att mota dessa nya varianter. Den tredje begränsningen är att tillgängliga vacciner inte förhindrar smittspridning (transmission). Detta kan bero av att injektionsbaserade vacciner inte inducerar lokal immunitet i slemhinnor i näsa-svalg som är inträdesport för virus [105]. Pågående utbredd transmission har bidragit till utvecklingen av nya VOC och om den inte minskas eller stoppas kommer sannolikt nya varianter att dyka upp. Ett annat hinder med mRNA-vaccinerna är kylkedjan med ultra-kalla temperaturer som krävs för transport och förvaring, vilket försvårar användningen i låg- och mellaninkomstländer.

För att bekämpa pandemin finns ett stort behov av en ny vapenarsenal med andra generationens covid-19 vacciner. Den pågående vaccinutvecklingen inkluderar uppdaterade vacciner mot virusvarianter, heterologa boostervacciner, vacciner med flera antigener än bara spikproteinet, inkorporering av immundominanta T-cells epitoper, universella vacciner

(pan-coronavaccin) som skyddar mot flera coronavirustyper och nya administrationsvägar som orala och intranasala vacciner.

Bivalenta mRNA vacciner från Moderna och Pfizer/BioNTech som innehåller RNA sekvenser för spikproteinet från både originalvirus (Wuhan) och från omikron undervarianten BA.1 eller BA.4/BA.5 har godkänts av EMA/EC för användning som boostervaccin till personer 12 år och äldre [9,10]. De har visats inducera högre neutraliserande immunsvaret mot omikronvarianten och jämförbara immunsvaret mot Wuhan som originalvaccinerna. Det är också visat att de bivalenta vaccinerna inducerar ett bredare immunsvaret mot andra omikron undervarianter. Det finns ännu inga data på skyddseffekt som visar att de bivalenta vaccinerna är bättre än originalvaccinerna, men effektivitetstudier pågår. Förhoppningen är att de högre immunsvaren mot omikronvarianten ska medföra ett mer varaktigt skydd. De monovalenta originalvaccinerna ska fortsatt användas för primärvaccination (två doser) av ovaccinerade individer.

Andra boostervacciner är också under utveckling som kan ges oavsett vilka covid-19 vacciner som användes i tidigare vaccinschema (så kallad heterolog vaccination). Flera tillverkare av protein-baserade vacciner har utvecklat bivalenta covid-19 vacciner som innehåller RNA-sekvenser för spikproteinet från olika VOC, som alfa-, beta- och delta-varianten. Preliminära resultat från boosterstudier har visat att dessa vacciner inducerar ett högt immunsvaret även mot omikron. Det finns också data på olika monovalenta originalvacciner som utvärderats i heterologa boosterscheman, vilka visat att dessa scheman tycks generera ett starkare immunsvaret än motsvarande homologa scheman [106,107]. Det saknas dock data på vaccineffekt mot omikron.

En svaghet med nuvarande covid-19 vacciner är att majoriteten fokuserar enbart på spikproteinet (*spike-only vaccine*) som antigen samtidigt som spikproteinet är den region som är mest benägen att mutera. Mutationer är särskilt vanliga i och runt den receptorbindande domänen, vilket gör att virusvarianter kan undkomma vaccin-inducerade immunsvaret. Det finns behov av vacciner som riktar sig mot flera virusproteiner än bara spikproteinet såsom nukleokapsid- (N), hölje- (envelope (E)) och membran-protein (M), med potential att generera ett bredare och mer robust skydd mot virusvarianter. Prövningar pågår med vaccinkandidater som innehåller två antigen, både spik och nukleokapsid (N) komponenter. För mRNA-vacciner

kan en cocktail byggas av multipla sekvenser som kodar för olika delar av virus [108].

Att ge covid-19 vaccin i nässpray i stället för i injektion har tilldragit sig stort intresse. Flera intranasala och orala vaccinkandidater från olika vaccinplattformar finns i preklinisk och tidig klinisk fas. Intentionen är att blockera infektion och transmission av SARS-CoV-2 genom induktion av ett starkt lokalt immunsvär (sekretorisk IgA (sIgA)) i övre luftvägarna som kan stoppa virus från att komma in i kroppen. Att uppnå så kallad steriliserande immunitet är ett högt uppsatt mål som dock är svårt att mäta eftersom det saknas ett immunologiskt korrelerat till skydd. En svensk studie visade att antikroppar i luftvägarna tycks skydda mot omikroninfektion [109]. Det är dock oklart om intranasala vaccin inducerar varaktig mukosal immunitet och om primärimmunisering genererar ett tillräckligt starkt systemiskt immunsvär för att skydda nedre luftvägarna. Vaccinerna kan ha en plats som boostervaccin efter primärvaccination med injektionsbaserade vaccin, vilket testas i flera kliniska studier. Det finns fyra intranasala vaccin godkända i Indien (adenovirus-vektorvaccin), Kina (adenovirus-vektorvaccin), Ryssland och Iran, men mycket lite är känt om utfall av kliniska fas III studier. En fas I studie finns publicerad som utvärderar säkerhet och immunsvär av det kinesiska vaccinet [110]. Nyligen meddelade AstraZeneca att man lägger ner sin adenovirusvektor-baserade (ChAdOx1) intranasala vaccinkandidat som administrerades som en nässpray. Vaccinet är uppbyggt på samma sätt som tillverkarens injicerbara vaccin. En fas I utvärderade immunogenicitet och säkerhet av det intranasala ChAdOx1vaccinet. Vaccinet var säkert, men inducerade varken ett konsistent mukosalt immunsvär eller ett starkt systemiskt svar [111]. Också orala covid-19 vaccin som ges som en tablett är under tidig klinisk utveckling. En fas I studie av ett tablettvaccin innehållande både spik- och nukleoproteiner visade att vaccinet var säkert och inducerade mukosala immunsvär inkluderande kors-reaktiva neutraliserande sIgA antikroppar mot SARS-CoV-2 [112]. Forskare förutspår att det kommer att ta minst ett till två år innan ett intranasalt vaccin potentiellt finns på marknaden i EU och USA

Det ideala vore att utveckla ett universalvaccin (ett s.k. pan-coronavirusvaccin) som inducerar brett neutraliserande antikroppar som tar alla SARS-CoV varianter, flera eller samtliga coronavirusgrupper i familjen *Coronaviridae* och ger en varaktig immunitet

[113,114]. Detta står högt på forskningsagendan med tanke på potentiella nya epidemiska hot och framtida pandemier. Ett internationellt vetenskapligt forum för forskare har skapats för diskussion om resultat och framsteg mot ett säkert och brett skyddande vaccin. Olika vaccinplattformar och design av antigen utforskas för ett pan-coronavaccin inkluderande mRNA- och protein- nanopartikelbaserade teknologier. En del vaccinkandidater använder spikproteinets som antigen medan andra är riktade mot ytterligare virusproteiner. Vissa avser att inducera antikroppar, andra cellulär immunitet. De flesta kandidater av universalvaccin befinner sig i preklinisk fas, men några har nått tidig klinisk fas. Ett adjuvanterat ferritin-nanopartikelvaccin har avancerat längst i klinisk utveckling och resultat från en fas I prövning inväntas inom en månad. Detta vaccin bygger på konserverade delar som är gemensamma för familjen betacoronavirus spikproteiner. Forskare förutspår att det kommer att ta lång tid att ta fram ett universalvaccin. Det finns ännu mycket okänt om vilka immunologiska mekanismer som kan ge brett och varaktigt skydd mot coronavirus och om hur ett universalvaccin kan utvärderas för skyddseffekt, inte minst mot bakgrund av den immunitet som inducerats av vaccin eller naturlig infektion hos majoriteten av människor. Kunskapsluckor och en vägkarta (roadmap) för utveckling av pan-coronavacciner beskrivs i en preliminär rapport, som nyligen publicerats, utgivet av en forskargrupp på universitetet i Minnesota med stöd av internationella organisationer [115].

Det pågår också tidig klinisk utveckling av kombinationsvacciner som skyddar mot flera sjukdomar i samma spruta som covid-19, influensa och RS-virus. Två tillverkare har genomfört kliniska studier med kombinationsvacciner mot covid-19 och influensa, ett mRNA vaccin och ett proteinbaserat vaccin, med lovande resultat. Publicerade data från studierna saknas.

I väntan på ett covid-19 vaccin med bredare och mer varaktigt skydd fortsätter världen med rådande vaccinationsstrategi med upprepade booster-doser för att upprätthålla immuniteten. Tillgängliga vacciner gör sitt jobb och ger ett mycket gott skydd mot omikron-relaterad allvarlig sjukdom, sjukhusinläggning och död. Data inväntas med stort intresse på de bivalenta omikronanpassade boostervaccinerna för att se om de ger bättre effekt mot covid-19 infektion och mild sjukdom och längre varaktighet av skydd. Den ständiga och dynamiska utvecklingen av olika omikronundervarianter utgör en utmaning och ett

allvarligt hot mot att få kontroll på pandemin, som helt kan sättas ur spel om mer vaccin-resistenta undervarianter dyker upp i framtiden. Om en helt ny virusvariant, som kommer direkt från roten (dvs från ursprungsviruset Wuhan), följer i spåren av omikron är osäkert. Om en sådan variant är helt vaccinresistent måste nya vaccinformuleringar mot covid-19 utvecklas.

Pandemins fortsatta utveckling är svår att förutspå. Många forskare tror att covid-19 på lång sikt kommer att bli endemisk och utvecklas till en återkommande säsongsjukdom, liksom influensa, som kräver regelbundna påfyllningsdoser av uppdaterade vaccin. Hur ofta booster-doser behöver ges är oklart. WHO har i ett scenario förutspått att äldre och medicinska riskgrupper kommer att behöva årliga påfyllningsdoser av covid-19 vaccin och övriga i befolkningen påfyllningsdoser vartannat år för att bibehålla hög immunitet mot SARS-CoV-2 och varianter. WHO har förutspått ytterligare scenarion, men dessa kan ändras när nya data om rollen av uppdaterade bivalenta booster-vaccin och skyddets varaktighet blir tillgängliga. I nuläget måste den nuvarande pandemistrategin bibehållas med noggrann monitorering av smittspridning, virusvarianter och global vaccination.

Förkortningar

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidensintervall
CoV	Coronavirus
Covid-19	Coronavirus disease 2019
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Reports
ETF	EMA pandemic Task Force
FDA	Food and Drug Administration
GMR	Geometric Mean Ratio
GMT	Geometric Mean Titres
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NT	Neutraliserande (antikroppar)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRAC	Pharmacovigilance Risk assessment Committee
RMP	Risk Management Plan
TTS	Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
VE	Vaccineffektivitet, vaccinskydd
VOCs	Variants of concern
WHO	Världshälsoorganisationen

Referenser

1. Our world in data Coronavirus pandemic (COVID-19) 2022. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations – Statistics and Research – Our World in Data.
<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
2. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hagan A, Winskill P et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293-302.
[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(22\)00320-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(22)00320-6.pdf).
3. WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape 2022. COVID-19 vaccine tracker and landscape (who.int).
www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516–527. www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3.
5. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. April 7, 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood#>.
6. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 variant of concern. November 26, 2021.
[www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](http://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
7. Folkhälsomyndigheten, Statistik om SARS-CoV-2 virusvarianter av särskild betydelse.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/sars-cov-2-virusvarianter-av-sarskild-betydelse/>.
8. ECDC. New omicron sub-lineage likely to cause further increase in covid-19 cases. Epidemiological update. October 21, 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/new-omicron-sub-lineage-likely-cause-further-increase-covid-19-cases>.

9. EMA Summary of product information, Comirnaty, 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf.
10. EMA Summary of product information, Spikevax, 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf.
11. EMA news. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age. October 19, 2022. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age | European Medicines Agency (europa.eu).
12. Creech C, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz A et al. Evaluation of mRNA-1273 covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *New Engl J Med* 2022;386:2011-23.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203315>.
13. Anderson E, Creech C, Piramzadian B, Johnson K, Zevos M et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med* 2022, published online October 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35544369/>.
14. Goddard K, Hanson K, Lewis N, Weintraub E, Fireman B et al. Incidence of myocarditis/ pericarditis following mRNA covid-19 vaccination among children and younger adults in the United States. *Ann Intern Med*, October 4, 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191323/>.
15. EMA Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2. February 23, 2021 EMA/117973/2021.
www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant_en.pdf.

16. WHO. Interim statement on the composition of current covid-19 vaccines. June 17, 2022. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on--the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>.
17. EMA news. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. September 12, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>.
18. FDA news release. FDA authorizes Moderna, Pfizer/BioNTech bivalent covid-19 vaccines for use as a booster dose. August 31, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>.
19. FDA authorises Moderna and Pfizer/BioNTech bivalent covid vaccines for use as a booster dose in younger age groups. October 13, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines>.
20. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh S, Essink B et al. A bivalent omicron-containing booster vaccine against covid-19. *New Engl J Med* 2022;387:1279-91. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208343>.
21. EMA news. EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine. October 19, 2022. EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine | European Medicines Agency (europa.eu).
22. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines. September 6, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines_-0.pdf.
23. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J et al Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nature Communications* 2022;13:3633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233673/>

24. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selme RM et al. SARS-CoV-2 Vaccination and myocarditis in a Nordic cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardio* 2022;7:7:600-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35442390/>.
25. Hause A, Shay D, Klein N, Abara W, Baggs J et al Safety of COVID-19 vaccination in United States children ages 5 to 11 Years. *Pediatrics* July 14, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581698/>.
26. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 mRNA vaccines Comirnaty and Spikevax: risk of myocarditis pericarditis. Published online July 19, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-mrnnavaccines-comirnaty-spikevax-risk-myocarditispericarditis>.
27. Patone M, Mei X, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Med* 2022;28:410-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907393/>.
28. Goddard K, Hanson K, Lewis N, Weintrub E and Fireman N. Incidence of myocarditis/ pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination among children and younger adults in the United States. *Annals Intern Med*, October 4, 2022. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-2274>.
29. Shrestha L, Foster C, Rawlinson W, Tedla N and Bull R. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol* 2022;32:e2381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856385/>.

30. Chen J, Wang R, Gilby NB and Wei GW. Omicron variant (B.1.1.529): infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412-422. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01451>.
31. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam E, Nitido A et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell.* 2022;185(3):457-466. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.033>.
32. Lyngse FP, Mortensen H, Denwood MJ, Christiansen L, Mølbak K et al. SARS-CoV-2 omicron VOC transmission in Danish households. *medRxiv* January 30, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1>.
33. Chi-Wai MC. HKU Med Finds Omicron SARS-CoV-2 Can Infect Faster and Better than Delta in Human Bronchus but with Less Severe Infection in Lung; 2021.
34. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022;399:437-46. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00017-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00017-4/fulltext).
35. WHO. Severity of disease associated with Omicron variant as compared with Delta variant in hospitalized patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. In: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051829>.
36. Nyberg T, Ferguson N, Nash S, Webster H, Flaxman S et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022;399:1303-12. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00462-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00462-7/fulltext).

37. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM et al. SARS-CoV2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative healthcare workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021;397(10283):1459–69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844963/>.
38. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021;397:1204–12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7969130/>
39. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, Gottberg A, Cohen C et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the omicron variant in South Africa. *Science* 2022;376:596.
<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abn4947>.
40. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Qassim S, Coyle P et al. Protection against the omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2022;386(13):1288-1290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139269/>.
41. Ferguson N, Ghani A, Cori A, Hogan A, Hinsley W and Volz E. Growth, Population distribution and immune escape of omicron in England; 2021. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-omicron>.
42. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradnik J, Supasa P et al. SARS-CoV-2 Omicron- B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell* 2022;185(3):467-484. e415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081335/>.
43. Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. *Nature Communications* 2022;13:4686.
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-32396-9>.
44. Muik A, Lui B, Wallisch A-K, Bacher M Mühl J et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science* 2022;375:678-60.
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abn7591>.

45. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt S, O'Dell S, et al. SARS-CoV-2 omicron variant neutralization after mRNA-1273 booster vaccination. *N Engl J Med* 2022; 386:1088-91. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2119912>.
46. Sheward D, Kim C, Ehling R, Pankow A, Dopico X et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:813-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35305699/>.
47. Wu M, Wall E, Carr E, Harvey R, Townsley H et al. Three-dose vaccination elicits neutralising antibodies against omicron. *Lancet* 2022;399:715-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065005/>.
48. Arora P, Zhang L, Rocha C, Sidarovich A, Kempf A et al. Comparable neutralization evasion of SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.1, BA.2 and BA.3. *Lancet* 2022;22:766-67. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00224-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00224-9/fulltext).
49. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Zhou D, Ginn H et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 2022;185:2422-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772405/>.
50. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura J, Yu J et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med* 2022;387:86-88. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2206576>.
51. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by omicron infection. *Nature* 2022;608:593. <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04980-y>
52. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 lineages compared to BA.1 and Delta in South Africa *Nature Communications* 2022;13:5880. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33614-0>.

53. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020;181:1489-1501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473127/>.
54. Ahmed SF, Quadeer AA and McKay MR. SARS-CoV-2 T cell responses are expected to remain robust against omicron. *Viruses* 2022;14:79. <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/1/79>.
55. WHO. Interim statement on hybrid immunity and increasing population seroprevalence rates. June 1, 2022.
<https://www.who.int/news/item/01-06-2022-interim-statement-on-hybrid-immunity-and-increasing-population-seroprevalence-rates>.
56. Suryawanshi R and Ott M. SARS-CoV-2 hybrid immunity: silver bullet or silver lining? *Nature Rev Immunol*, 2022;22:591-593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9362961/>
57. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021;595:426-31.
<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03696-9>.
58. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad L, Rubin V et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021;372:1413-18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766944/>.
59. Reynolds C, Pade C, Gibbons J, Butler D, Otter A et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021;372:1418-23.
<https://science.sciencemag.org/content/372/6549/1418>.
60. Bates T, McBride S, Leier H, Guzman G, Lyski Z et al, Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Science Immunol* February 18, 2022.
<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abn8014>

61. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On Y, Bodenheimer O, Freedman L et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2022;386:2201-12.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118946>.
62. Nordström P, Ballin M and Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis* 2022;22:783-90.
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00143-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00143-8/fulltext).
63. Ariën K, Heyndrickx, Michiels J, Vereecken K, Van K et al. Three doses of BNT162b2 vaccine confer neutralising antibody capacity against the SARS-CoV-2 Omicron. *npj Vaccines* 2022;7:35. <https://www.nature.com/articles/s41541-022-00459-z>.
64. Carazo S, Skowronski D, Brisson M, Sauvageau M, Brousseau N et al. Estimated protection of prior SARS-CoV-2 infection against reinfection with the omicron variant among messenger RNA-vaccinated and nonvaccinated individuals in Quebec, Canada. *JAMA*, October 14, 2022.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2797311>.
65. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Barkati S, Sauvageau C et al. Protection against micron (B.1.1.529) BA.2 reinfection conferred by primary omicron BA.1 or pre-omicron SARS-CoV-2 infection among health-care workers with and without mRNA vaccination: a test-negative case-control study *Lancet Infect Dis* 2022 (published online September 21).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152671/>.
66. Altarawneh H, Chemaitelly H, Hasan M, Ayoub H, Coyle P et al. Protective effect of previous SARS-CoV-2 infection against omicron BA.4 and BA.5 subvariants *N Engl J Med* 2022;386:1288-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139269/>.
67. Malato J, Ribeiro R, Leite P, Casaca P, Fernandes E et al. Risk of BA.5 infection among persons exposed to previous SARS-CoV-2 variants, *N Engl J Med* 2022;387:953-95.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2209479>.

68. Hansen C, Friisa N, Bager P, Steggerd M, Fonager J et al Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a Danish nation-wide population-based study. *Lancet Infect Dis* preprint October 18, 2022. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4165630.
69. Feikin D, Abu-Raddad L, Andrews N, Davies M-A, Higdon M et al., Assessing vaccine effectiveness against severe COVID-19 disease caused by omicron variant. Report from a meeting of the World Health Organization. *Vaccine* 2022;40:3516-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9058052/>
70. Marking U, Havervall S, Norin N, Christ W, Gordon M et al. High rate of BA.1, BA.1.1 and BA.2 infection in triple vaccinated. *medRxiv* 2022, posted April 12. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.02.22273333v1>.
71. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532-46. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119451>.
72. Prasad N, Derado G, Nanduri S, Reses H, Dubendris H et al. Effectiveness of a COVID-19 additional primary or booster vaccine dose in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents during widespread circulation of the omicron variant – United States, February 14–March 27, *MMWR* 2022;71:633-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511708/>.
73. Abu-Raddad L, Chemaitelly H, Ayoub H, AlMukdad S, Yassine H et al. Effect of mRNA vaccine boosters against SARS-CoV-2 omicron infection in Qatar. *N Engl J Med* 2022;386:1804-16 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2200797>.
74. Coolie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L, Gray G et al Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa, *N Engl J Med* 2022;386:494-96. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2119270>.

75. Tseng H, Ackerson B, Luo Y, Sy L, Talarico C et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature* 2022;48:1163. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01753-y>.
76. Thompson M, Natarajan K, Irving S, Rowley E et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19–associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of delta and omicron variant predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *MMWR* 2022;71:139-45. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm?s_cid=mm7104e3_w.
77. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against omicron and delta hospitalisation: test negative case-control study. *medRxiv* 2022, posted April 01. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.01.22273281v1>.
78. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nature Communications* 2022;13:3082. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30895-3>.
79. Tenforde M, Self W, Gaglani M, Ginde A, Douin D et al. Effectiveness of mRNA vaccination in preventing COVID-19–associated invasive mechanical ventilation and death – United States, March 2021–January 2022. *MMWR* 2022;71:459-65. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7112e1.htm>.
80. Ferdinands J, Rao S, Dixon B, Mitchell P, DeSilva M et al. Waning 2-dose and 3-dose effectiveness of mRNA vaccines against COVID-19–associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of delta and omicron variant predominance – VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *MMWR* 2022;71:255-63. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7107e2.htm>.

81. Tartof S, Slezak J, Puzniak L, Hong V, Xi F et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a testnegative case–control study. *Lancet Resp Med* 2022, April 22.
[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00101-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00101-1/fulltext).
82. Lin DY, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H et al. Association of primary and booster vaccination and prior infection with SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes. *JAMA* 2022;328:1415-26.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2796893>.
83. ECDC. Preliminary public health considerations for covid-19 vaccination strategies in the second half of 2022. July 18, 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Preliminary-public-health-considerations-%20COVID-19-vaccination-2022.pdf>.
84. Kirsebom F, Andrews N, Stowe J, Ramsay M, Bernal J et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against severe disease with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. medRxiv, posted September 1, 2022.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.31.22279444v1>.
85. Surie D, Bonnell L, Adams K, Gaglani M, Ginde A et al. Effectiveness of monovalent mRNA vaccines against COVID-19–associated hospitalization among immunocompetent adults during BA.1/BA.2 and BA.4/BA.5 predominant periods of SARS-CoV-2 omicron variant in the United States – IVY Network, 18 States, December 26, 2021–August 31, 2022. *MMWR* 2022;71:1327-34.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7142a3.htm>.
86. Britton A, Embi P, Levy M, Gaglani M, DeSilva M, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA vaccines against COVID-19–associated hospitalizations among immunocompromised adults during SARS-CoV-2 omicron predominance – VISION Network, 10 States, December 2021–August 2022. *MMWR* 2022;71:1335-40.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7142a4.htm>.

87. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales, *Lancet* 2022;400:1305-20. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01656-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01656-7/fulltext).
88. ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA COVID-19 vaccines. April 6, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>.
89. EMA and ECDC, Updated joint statement from ECDC and EMA on additional booster doses of COVID-19 vaccines. July 11 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/updated-joint-statement-ecdc-ema-additional-booster-doses-covid-19-vaccines_en.pdf.
90. WHO. Good practice statement on the use of second booster doses for COVID-19 vaccines. August 11, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-good-practice-statement-second-booster>.
91. Folkhälsomyndigheten. Andra påfyllnadsdos vaccin mot covid-19 rekommenderas till personer som är 80 år och äldre. Februari 14, 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2022/februari/andra-pafyllnadsdos-vaccin-mot-covid-19-rekommenderas-till-personer-som-ar-80-ar-och-aldre/>.
92. Folkhälsomyndigheten, Beslutsunderlag för utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos covid-19-vaccin, April 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/b/beslutsunderlag-for-utvidgad-rekommendation-om-en-andra-pafyllnadsdos-covid-19-vaccin/>.
93. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V et al. Efficacy of a fourth dose of Covid-19 mRNA vaccine against omicron. *N Engl J Med* 2022;386 (14):1377-1380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35297591/>.

94. Barda N, Canetti M, Gilboa M, Indenboim V, Asraf K et al. Comparing immunogenicity and efficacy of two different mRNA-based covid-19 vaccines as a fourth dose; six-month follow-up, Israel, 27 December 2021 to 24 July 2022. *Eurosurveillance* September 29, 2022. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.39.2200701?crawler=true>.
95. Grikscheit K, Rabenau H, Ghodatrian Z, Widera M, Wilhelm A, Grabmair T et al. Characterization of antibody and T-cell response after second booster vaccination. *Research Square preprint* March 30, 2022. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1462948/v1/c7f63c32-e2fd-46d9-9c14-072c65136fb5.pdf?c=1650049840>.
96. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against omicron in Israel. *N Engl J Med* 2022;386:1712-20. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201570>.
97. Magen O, Waxman J, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D et al. Fourth dose of BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 2022;386:1603-14. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201688>.
98. Nordström P, Ballin M and Nordström A. Effectiveness of a fourth dose of mRNA COVID-19 vaccine against all-cause mortality in long-term care facility residents and in the oldest old: A nationwide, retrospective cohort study in Sweden. *Lancet Regional Health Europe* 2022;21:100466. <https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762%2822%2900162-4/fulltext>.
99. McConeghy K, White E, Blackman C, MD3; Christopher M. Santostefano C, Lee Y et al. Effectiveness of a second COVID-19 vaccine booster dose against infection, hospitalization, or death among nursing home residents – 19 States, March 29–July 25. *MMWR* 2022;71:1235-38 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7139a2.htm>.

100. Tartof S, Slezak J, Puzniak L, Hong Y, Frankland T et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5. *Lancet* published online October 25, 2022. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00692-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00692-2/fulltext).
101. Grewal R, Kitchen S, Nguyen L, Buchan S, Wilson S et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study. medRxiv, posted June 1, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.15.22273846v2>.
102. Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature Med* 2022;28:1486-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468276/>.
103. Folkhälsomyndigheten. Skyddseffekt efter 3 och 4 doser vaccin mot covid 19 till personer 65 år och äldre. Baserat på svenska data från februari till augusti 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/ca3dd78105da4ada9e0ccb15d7ea8224/skyddseffekt-tre-fyra-doser-covid-19-65-ar.pdf>.
104. Folkhälsomyndigheten. Dags för en ny påfyllnadsdos av vaccin mot covid-19. 26 augusti 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2022/augusti/dags-for-pafyllnadsdos-av-vaccin-mot-covid-19/>.
105. Tang J, Zeng C, Cox T, Li C, Son Y et al. Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 after mRNA vaccination. *Science Immunol* 2022, October 21. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.add4853>
106. Munro A, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley P et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomized trial. *Lancet* 2022;22:1331-41. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00271-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00271-7/fulltext).

107. Cheng H, Peng Z, Si S, Alifu X, Zhou H, Chi P et al. Immunogenicity and Safety of Homologous and Heterologous Prime–Boost Immunization with COVID-19 Vaccine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2022;10:798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9142990/>
108. Poland G, Ovsyannikova I and Kennedy R. The need for broadly protective COVID-19 vaccines: Beyond S-only approaches. *Vaccine* 2021;39: 4239–4241. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200305/.
109. Havervall S, Marking U, Svensson J, Greilert-Norin, Bacchus P et al. Anti-Spike mucosal IgA protection against SARS-CoV-2 omicron infection. *N Engl J Med* 2022;387:1333-36. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2209651>.
110. Wu S, Huang J, Zhang Z, Wu J, Zhang Jet al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial- *Lancet* 2021;23:1654-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324836/>.
111. Madhavan M, Ritchie A, Aboagye J, Jenkin D, Provstgaard-Marys S et al. Tolerability and immunogenicity of an intranasally administered adenovirus-vectored COVID-19 vaccine: An open-label partially-randomised ascending dose phase I trial. *eBioMedicine* 2022 <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2822%2900480-7>.
112. Johnson S, Martinez C, Jegede C, Gutierrez S, Cortese M et al. SARS-CoV-2 oral tablet vaccination induces neutralizing mucosal IgA in a phase 1 open label trial. *medRxiv* July 19, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.16.22277601v1>.
113. Dolgin E. Pan-coronavirus vaccine pipeline takes form. *Nature Reviews* 2022;21:324-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440811/>.
114. Rubin R. The Search for a Single Vaccine Against Coronaviruses Yet to Come. *JAMA* 2021;236:118-120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160567/>.

115. The center for infectious disease research and policy (CIDRAP). A research and development (R&D) roadmap for broadly protective corona vaccines. October 25, 2022.
https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/downloads/coronavirusvaccinesroadmap.forpubliccomment.final_.pdf

Statens offentliga utredningar 2022

Kronologisk förteckning

1. Förbättrade åtgärder när barn misstänks för brott. Ju.
2. En skärpt syn på brott mot journalister och utövare av vissa samhällsnyttiga funktioner. Ju.
3. Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – framgång genom samarbete och helgardering. S.
4. Minska gapet. Åtgärder för jämställda livsinkomster. A.
5. Innehållsvillkor för public service på internet – och ordningen för beslut vid förhandsprövning. Ku.
6. Hälso- och sjukvårdens beredskap – struktur för ökad förmåga. Del 1 och 2. S.
7. Kunskapsläget på kärnavfallsområdet 2022. Samhället, tekniken och etiken. M.
8. Rätt och rimligt för statligt anställda. Fi.
9. Avfallsbeskattning – En fråga om undantag? Fi.
10. Sverige under pandemin. Volym 1 Samhällets, företagens och enskildas ekonomi. Volym 2 Förutsättningar, vägval och utvärdering. S.
11. Handlingsplan för en långsiktig utveckling av tolktjänsten för döva, hörselskadade och personer med dövblindhet. S.
12. Startlån till förstagångsköpare av bostad. Fi.
13. Godstransporter på väg – vissa frågeställningar kring ett nytt miljöstyrande system. Fi.
14. Sänk tröskeln till en god bostad. Fi.
15. Sveriges globala klimatavtryck. M.
16. Ett förstärkt lagstöd för utlämnande av sekretesskyddade uppgifter till utlandet. Fö.
17. En modell för att mäta och belöna progression inom sfi. U.
18. EU:s förordning om terrorism-innehåll på internet – kompletteringar och ändringar i svensk rätt. Ju.
19. Utökade möjligheter att använda hemliga tvångsmedel. Ju.
20. Privatkopieringsersättningen i framtiden. Ju.
21. Rätt för klimatet. M.
22. Vägen till ökad tillgänglighet – delaktighet, tidiga insatser och inom lagens ram. S.
23. En oavvislig ersättningsrätt? Ju.
24. Materieförsörjningsstrategi. För vår gemensamma säkerhet. Fö.
25. Nya krav på betaltjänstleverantörer att lämna uppgifter. Fi.
26. Extraordinära smittskyddsåtgärder – en bedömning. S.
27. Begränsningar i möjligheterna för vissa aktörer att få tillstånd att bedriva öppenvårdsapotek. S.
28. Vår demokrati – värd att värna varje dag. Volym 1 och Volym 2, Antologin 100 år till. Ku.
29. Inkomstskatterapporter och några redovisningsfrågor. Ju.
30. Korttidsarbete under pandemin – en utvärdering av stödets betydelse. Fi.
31. Rätt och lätt – ett förbättrat regelverk för VAB. S.
32. Ko ihmisarvoa mitathiin. Tornionlaaksoalaisitten, kväänitten ja lantalaisitten eksklyteerinki ja assimileerinki Då människovärdet mättes. Exkludering och assimilering av tornedalingar, kväner och lantalaiset. Ku.
33. Om prövning och omprövning – en del av den gröna omställningen. M.

34. I mål – vägar vidare för att fler unga ska nå målen med sin gymnasieutbildning. U.
35. Tryggare i vårddyrket – en översyn av vissa frågor inom utbildning till sjuksköterska och barnmorska. U.
36. Arbetslivskriminalitet – en definition, en inledande bedömning av omfattningen, lärdomar från Norge. A.
37. Stärkt arbete med att bekämpa bidragsbrott. Administrativt sanktionssystem och effektivare hantering av misstänkta brott. S.
38. Alla tiders föräldraskap – ett stärkt skydd för barns familjeliv. Del 1 och 2. Ju.
39. Ett register för alla bostadsrätter. Fi.
40. God tvångsvård – trygghet, säkerhet och rättssäkerhet i psykiatrisk tvångsvård och rättspsykiatrisk vård. S.
41. Nästa steg. Ökad kvalitet och jämlikhet i vård och omsorg för äldre personer. S.
42. Skydd för konsumenters kollektiva intressen – genomförande av EU:s grupptalandirektiv. Fi.
43. Friska djur behöver inte antibiotika – bättre verkan genom internationell påverkan. N.
44. Kreativa Sverige! Nationell strategi för främjande av hållbar utveckling för företag i kulturella och kreativa branscher. Ku.
45. Steg framåt, med arbetsmiljön i fokus. A.
46. Co-Creation for Innovation. UD.
47. De regionala skyddsombudens roll i arbetsmiljöarbetet. Värdet av förebyggande arbete och allas rätt till en god arbetsmiljö. A.
48. Tullverkets rättsliga befogenheter i en ny tid. Fi.
49. Ändrade regler för vattenskottrar. M.
50. Bättre möjligheter att verkställa frihetsberövanden. Ju.
51. En ny statistik över hushållens tillgångar och skulder. Fi.
52. Utökade möjligheter att använda preventiva tvångsmedel. Ju.
53. Statens ansvar för skolan – ett besluts- och kunskapsunderlag. Volym 1 och 2. U.
54. Naloxon kan rädda liv – bedömningar av nuläget och nästa steg. S.
55. Granskning av arbetet med att försöka uppnå frigivning av Dawit Isaak och Gui Minhai. UD.
56. En tryggad försörjning av metaller och mineral. N.
57. Ett stärkt skydd för civilbefolkningen vid höjd beredskap. Ju.
58. Bättre förutsättningar inom djurens hälso- och sjukvård. N.
59. Försöksverksamhet utan författningsändring i den kommunala sektorn. Fi.
60. Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – så bör det säkras framöver. S.

Statens offentliga utredningar 2022

Systematisk förteckning

Arbetsmarknadsdepartementet

- Minska gapet. Åtgärder för minskade livsinkomster. [4]
- Arbetslivskriminalitet
– en definition, en inledande bedömning av omfattningen, lärdomar från Norge. [36]
- Steg framåt, med arbetsmiljön i fokus. [45]
- De regionala skyddsombudens roll i arbetsmiljöarbetet. Värdet av förebyggande arbete och allas rätt till en god arbetsmiljö. [47]

Finansdepartementet

- Rätt och rimligt för statligt anställda. [8]
- Avfallsbeskattning – En fråga om undantag? [9]
- Startlån till förstagångsköpare av bostad. [12]
- Godstransporter på väg – vissa frågeställningar kring ett nytt miljöstyrande system. [13]
- Sänk tröskeln till en god bostad. [14]
- Nya krav på betaltjänstleverantörer att lämna uppgifter. [25]
- Korttidsarbete under pandemin
– en utvärdering av stödets betydelse. [30]
- Ett register för alla bostadsrätter. [39]
- Skydd för konsumenters kollektiva intressen
– genomförande av EU:s grupptalan-direktiv. [42]
- Tullverkets rättsliga befogenheter i en ny tid. [48]
- En ny statistik över hushållens tillgångar och skulder. [51]
- Försöksverksamhet utan författningsändring i den kommunala sektorn. [59]

Försvarsdepartementet

- Ett förstärkt lagstöd för utlämnande av sekretesskyddade uppgifter till utlandet [16]
- Materieförsörjningsstrategi. För vår gemensamma säkerhet. [24]

Justitiedepartementet

- Förbättrade åtgärder när barn misstänks för brott. [1]
- En skärpt syn på brott mot journalister och utövare av vissa samhällsnyttiga funktioner. [2]
- EU:s förordning om terrorisminnehåll på internet – kompletteringar och ändringar i svensk rätt. [18]
- Utökade möjligheter att använda hemliga tvångsmedel. [19]
- Privatkopieringsersättningen i framtiden. [20]
- En oavvislig ersättningsrätt? [23]
- Inkomstskatterapporter och några redovisningsfrågor. [29]
- Alla tiders föräldraskap – ett stärkt skydd för barns familjeliv. Del 1 och 2. [38]
- Bättre möjligheter att verkställa frihetsberövanden. [50]
- Utökade möjligheter att använda preventiva tvångsmedel. [52]
- Ett stärkt skydd för civilbefolkningen vid höjd beredskap. [57]

Kulturdepartementet

- Innehållsvillkor för public service på internet – och ordningen för beslut vid förhandsprövning. [5]
- Vår demokrati – värd att värna varje dag. Volym 1 och Volym 2, Antologin 100 år till. [28]

Ko ihmisarvoa mitathiin. Tornionlaakso-
laisitten, kväänitten ja lantalaisitten
eksklyteerinki ja assimileerinki
Då människovärdet mättes.
Exkludering och assimilering av torne-
dalingar, kväner och lantalaiset. [32]

Kreativa Sverige! Nationell strategi för
främjande av hållbar utveckling i
kulturella och kreativa branscher. [44]

Miljödepartementet

Kunskapsläget på kärnavfallsområdet
2022. Samhället, tekniken och etiken.
[7]

Sveriges globala klimatavtryck. [15]

Rätt för klimatet. [21]

Om prövning och omprövning
– en del av den gröna omställningen.
[33]

Ändrade regler för vattenskotrar. [49]

Näringsdepartementet

Friska djur behöver inte antibiotika
– bättre verkan genom internationell
påverkan. [43]

En tryggad försörjning av metaller
och mineral. [56]

Bättre förutsättningar inom djurens hälso-
och sjukvård. [58]

Socialdepartementet

Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19
– framgång genom samarbete och
helgardering. [3]

Hälso- och sjukvårdens beredskap
– struktur för ökad förmåga.
Del 1 och 2. [6]

Sverige under pandemin. Volym 1
Samhällets, företagens och enskildas
ekonomi. Volym 2 Förutsättningar,
vägval och utvärdering. [10]

Handlingsplan för en långsiktig utveckling
av tolktjänsten för döva, hörselskadade
och personer med dövblindhet. [11]

Vägen till ökad tillgänglighet
– delaktighet, tidiga insatser och inom
lagens ram. [22]

Extraordinära smittskyddsåtgärder – en
bedömning. [26]

Begränsningar i möjligheterna för vissa
aktörer att få tillstånd att bedriva
öppenvårdsapotek. [27]

Rätt och lätt
– ett förbättrat regelverk för VAB. [31]

Stärkt arbete med att bekämpa bidrags-
brott. Administrativt sanktionssystem
och effektivare hantering av
misstänkta brott. [37]

God tvångsvård – trygghet, säkerhet och
rättssäkerhet i psykiatrisk tvångsvård
och rättspsykiatrisk vård. [40]

Nästa steg. Ökad kvalitet och jämlikhet
i vård och omsorg för äldre personer.
[41]

Naloxon kan rädda liv
– bedömningar av nuläget och nästa
steg. [54]

Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19
– så bör det säkras framöver. [60]

Utbildningsdepartementet

En modell för att mäta och belöna
progression inom sfi. [17]

I mål – vägar vidare för att fler unga ska
nå målen med sin gymnasieutbildning.
[34]

Tryggare i vårddyrket
– en översyn av vissa frågor inom
utbildning till sjuksköterska och
barnmorska. [35]

Statens ansvar för skolan
– ett besluts- och kunskapsunderlag.
Volym 1 och 2. [53]

Utrikesdepartementet

Co-Creation for Innovation. [46]

Granskning av arbetet med att försöka
uppnå frigivning av Dawit Isaak och
Gui Minhäi. [55]