



Dato 28-09-2021
Sagsnr. 05-0601-1671

Sammenfatning af notat vedr. revaccination mod COVID-19



Formålet med revaccinationsprogrammet er at forebygge alvorlig COVID-19 sygdom og død, samt forebygge smittespredning og epidemiudvikling, hvormed der kan sikres en robust og varig epidemikontrol.

For nuværende er der god kontrol med COVID-19 epidemien i Danmark. Vaccinerne mod COVID-19 har vist sig effektive i forhold til at forebygge såvel asymptomatisk smitte som symptomatisk COVID-19 sygdom, herunder indlæggelseskrævende sygdom og død. Overordnet tyder det nuværende vidensgrundlag på, at vaccinerne effektivitet mod alvorlig sygdom og død som følge af infektion med Delta-varianten, generelt er fastholdt på et højt niveau.

Vaccinerne effektivitet, og dermed den inducerede immunitet, antages at være påvirket af en række faktorer, herunder tid siden færdigvaccination, alder og udvalgte underliggende tilstande og sygdomme, samt cirkulerende virusvarianter. Tidspunktet for et evt. tilbud om revaccination mod COVID-19 vil således kunne variere på tværs af aldersgrupper, underliggende sygdom, samt tid siden færdigvaccination.

Nedenfor sammenfattes Sundhedsstyrelsens notat, *Vedr. revaccination mod COVID-19* af 28. september 2021, med fokus på immunitet, effekt og sikkerhed, samt plan for revaccination. For yderligere detaljer henvises til notatet.

Immunitet efter primærvaccination

På baggrund af det tilgængelige vidensgrundlag er det Sundhedsstyrelsen generelle vurdering, at man som udgangspunkt opnår en vis beskyttende immunitet i mindst 12¹ måneder efter primær-vaccination mod COVID-19 (dvs. 14 dage efter 2. dosis), samt at COVID-19 vaccinerne er i stand til at inducere et kraftigere og mere ensartet immunrespons end naturlig infektion.

¹ Vedr. immunitet efter vaccination mod COVID-19 og infektion med COVID-19. Sundhedsstyrelsen 30. juni 2021.
<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Immunitet-efter-vaccination-mod-COVID-19-og-infektion-med-COVID-19>



Det er dog velkendt, at den vaccineinducerede immunitet af de EU-godkendte mRNA vacciner gradvist aftager med tiden efter færdigvaccination, samt at den inducerede immunitet er påvirket af en række faktorer som alder, udvalgte underliggende tilstande og sygdomme, samt cirkulerende virusvarianter. Dertil vil nogle personer, fx personer med høj alder eller særligt nedsat immunforsvar, have en utilstrækkelig effekt af primærvaccination.

Forskellige studier har vist, at der ca. 6 måneder efter færdigvaccination med de EU-godkendte mRNA vacciner ses et begyndende fald i antistofniveauet mod SARS-CoV-2. Dette kan være mere eller mindre udtalt pba. individuelle faktorer, såsom alder og udvalgte underliggende sygdomme. Dertil er det fortsat uvist, hvor meget immuniteten falder ud over 6 måneder efter primærvaccination, ligesom det endnu er uafklaret, præcist, hvilken klinisk betydning et fald i antistoffer har for den enkeltes immunitet. Dette kompliceres yderligere af, at man ikke kan skelne effekten af fald i immunitet over tid fra effekten af nye virusvarianter, forskelle på tværs af alders- og målgrupper mv.

Blandt de allerældste er der dog mere sikre tegn på et fald i immunitet siden primærvaccination, ligesom der er dokumentation for, at visse personer med et særligt nedsat immunforsvar ikke har haft tilstrækkelig effekt af primærvaccination. Disse grupper vil således i stigende grad være i risiko for at få et alvorligt forløb med COVID-19. Allerede nu ses et let stigende antal indlæggelser på grund af COVID-19 i de ældste aldersgrupper. Selvom de præcise sammenhænge ikke er fuldt afdækkede, står det klart, at høj alder og/eller tid siden primærvaccination øger risikoen for fald i immunitet. Derudover tyder den nuværende viden på, at vaccineeffektiviteten over for Delta-varianten er nedsat ift. til tidligere varianter, særligt i forhold til mild til moderat COVID-19 sygdom.

Effekt og forebyggelsespotentiale ved revaccination

Der foreligger endnu ikke en vurdering fra det europæiske lægemiddelagentur (EMA) vedr. effekt og sikkerhed ved revaccination. En indikation af, hvilket datamateriale der er indsendt til EMA, kan dog fås fra en vurdering af datamaterialet, der er indsendt af Pfizer/BioNTech til det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) samt pressemeddelelser fra Moderna. Både Pfizer/BioNTech og Moderna oplyser, at de har anvendt non-inferiority analyser, hvor det statistisk ud fra prædefinerede kriterier, en såkaldt non-inferiority margin, dokumenteres, at en booster dosis ikke giver dårligere immunologisk respons end primærvaccination. Fordi der i studierne er påvist non-inferiority (som oplyst af producenterne), er det rimeligt at antage, at effekten af en booster dosis giver en effekt, der er sammenlignelig med, og dermed minimum lige så høj som den effekt, der blev dokumenteret i de store studier, der lå til grund for godkendelsen af de primære vaccinationsregimer, dvs. ca. 95,0% (95% CI :90,3-97,6) for Comirnaty[®], og ca. 94,1% (95% CI: 89,3-96,8) for Spikevax[®].

De gavnlige virkninger ved revaccination vil variere på tværs af alders- og målgrupper. Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialet for nuværende er størst for de ældste aldersgrupper, hvor der forventes en vis nedsat effekt af primærvaccination grundet høj alder og højere grad af komorbiditet, samt et fald i immunitet som følge af tid siden primærvaccination.





Sikkerhed

Mod det mulige forebyggelsespotentiale på individuelt- og befolkningsniveau skal vejes, at risikoen for eventuelle bivirkninger ved revaccination bæres af den enkelte. Der foreligger solide data fra Danmark og internationalt, som viser, at primærvaccination med mRNA-vaccinerne er sikker og med acceptable bivirkninger. Datagrundlaget for sikkerheden ved revaccination er til gengæld mere begrænset. Det skyldes dels, at godkendelsesstudierne fortsat er under lægemiddelmyndighedernes vurdering, dels at studier vedr. revaccination kan gennemføres med langt færre deltagere. Både EMA og FDA har dog i reviderede vejledninger til vaccineproducenter specifikt fremhævet, at studier af effekt og sikkerhed i stor skala (randomiserede kliniske studier som fx de oprindelige godkendelsesstudier) ikke længere vil være et krav, når varianttilpassede vacciner skal godkendes. Det fremhæves også, at effekt og sikkerhed af en varianttilpasset vaccine brugt som booster dosis kan dokumenteres fyldestgørende iht. den reviderede vejledning. EMA og FDA vurderer, at sikkerheden ved revaccination vil være tilstrækkeligt dokumenteret, trods færre studiedeltagere, og at det er rimeligt at antage, at bivirkningerne vil være sammenlignelige med dem, der er set efter primærvaccination med de samme vacciner, såfremt nye sikkerhedssignaler ikke dukker op.

Der er således ikke teoretisk grund til at tro, at revaccination vil give anledning til nye eller alvorlige bivirkninger ud over dem, der er kendt fra det primære vaccinationsregime. De umiddelbare, kendte bivirkninger efter primærvaccination skyldes især immunsystemets reaktion på vaccinen, hvorfor personer med nedsat immunforsvar, fx personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler eller personer med høj alder, samt personer hvor der er gået lang tid siden primærvaccination, vil have mindre risiko for bivirkninger. Omvendt er det forventningen, at personer med normalt immunforsvar, der revaccineres kort tid efter deres primære vaccinationsregime, vil have en forøget risiko for at opleve bivirkninger.

Timing og ulemper ved for tidlig revaccination

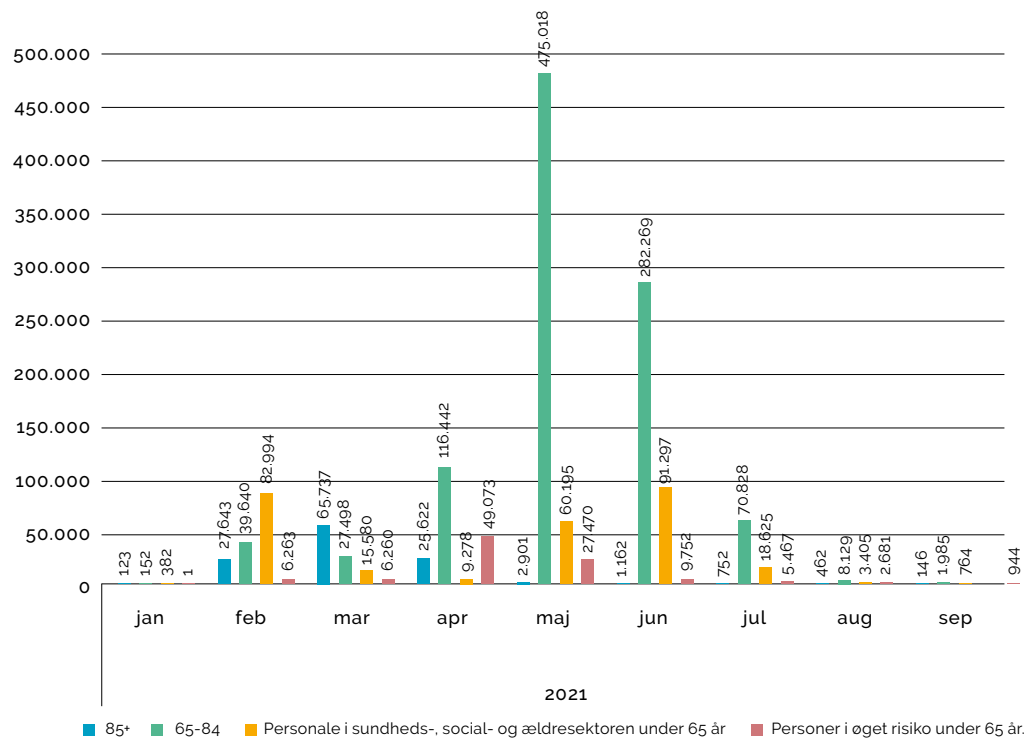
Timing af revaccinationsprogrammet er afgørende. Det er væsentligt, at igangsættelse af revaccination sker på et videnskabeligt grundlag med klare sundhedsfaglige begrundelser. Der bør således ikke tilbydes revaccination uden et klart sundhedsfagligt behov, da det dels medfører mulig overbehandling med risiko for bivirkninger og samtidig en ikke ubetydelig risiko for, at befolkningens opbakning til revaccination mod COVID-19, og muligvis andre vaccinationsprogrammer, falder. Data fra det danske HOPE-projekt har gentagne gange vist, at det er afgørende for befolkningens tillid til vacciner, at der foreligger en klar sundhedsfaglig begrundelse. På den anden side bør man heller ikke starte revaccination så sent, at det får betydning for forekomsten af alvorlig sygdom som følge af COVID-19. Endelig er timing af revaccination også afgørende for at sikre den bedst mulige immunologiske effekt af revaccination.





Tidspunktet for et evt. tilbud om revaccination mod COVID-19 til udvalgte grupper vil således variere på tværs af aldersgrupper, underliggende sygdom, samt tid siden færdigvaccination. Af figur 1 fremgår en oversigt over antallet af færdigvaccinerede pr. måned i 2021 for udvalgte alders- og målgrupper for revaccination.

Figur 1. Oversigt over antallet af færdigvaccinerede pr. måned i 2021 for udvalgte grupper



* Data er trukket i første uge af september 2021, hvormed data for september er ikke fuldkomne. Dog vil det være meget begrænset med 2. stik i september til disse målgrupper. Personale i sundheds-, social- og ældresektoren og personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 er i figuren opgjort som hhv. målgruppe 4 og 5 fra det generelle vaccinationsprogram.



Selvom revaccination givet vis vil betyde en umiddelbar forøgelse af antistofniveauer, som på den korte bane mere effektivt vil beskytte den enkelte mod at blive smittet med SARS-CoV-2, er det uklart, om det også er en fordel på længere sigt og ved forebyggelse af alvorlig COVID-19 sygdom. Ud fra en teoretisk betragtning kan timing af revaccination have betydning for den immunologiske effekt af revaccination, hvor det kan vise sig at være en fordel at forlænge intervallet mellem 2. og 3. stik med det formål at øge kroppens respons på vaccination og dermed øge den inducerede immunitet.



Plan for revaccination

I notatet afdækkes den sundhedsfaglige begrundelse for, at Sundhedsstyrelsen i første fase af revaccinationsindsatsen anbefaler revaccination af følgende grupper. Disse begrundelser er sammenfattet nedenfor:

- **Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar**

Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar blev iværksat i uge 36. Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at personer med svært nedsat immunforsvar har betydeligt nedsat effekt af primærvaccination mod COVID-19 og samtidig har en særligt øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19. Der er nogen evidens for, at en 3. dosis vaccine kan øge disse patienters immunrespons, og Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialet opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

- **Revaccination af personer på plejehjem**

Revaccination af personer på plejehjem blev iværksat i uge 36. Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at personer med høj alder har en øget risiko for nedsat eller manglende effekt af vaccinen samt en særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19. Samtidig var plejehjemsbeboerne blandt de første, der blev primærvaccineret. Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialet opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

- **Revaccination af personer på 85 år og derover**

Et tilbud om revaccination til personer på 85 år og derover beror på viden om at særligt denne aldersgruppe har en høj risiko for et alvorligt forløb som følge af COVID-19. Derudover beror et tilbud om revaccination til denne gruppe på viden om et begyndende fald i immunitet ca. 6 måneder efter afsluttet primærvaccination, samt at denne gruppe både har en højere risiko for nedsat effekt af primærvaccination og et øget fald i immunitet, grundet deres høje alder.

Sundhedsstyrelsen vurderer således, at der allerede nu er et betydeligt forebyggelsespotentialt ved at tilbyde revaccination til personer på 85 år eller derover, og at forebyggelsespotentialt opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

Ud fra et forsigtighedsprincip og et ønske om at sikre rettidigt revaccination af en aldersgruppe, der har en særlig høj risiko for alvorlig sygdom og død som følge af COVID-19, igangsættes således revaccination af personer på 85 år og derover tidligst 6 måneder efter færdigvaccination svarende til opstart primo oktober 2021. Revaccination af denne aldersgruppe kan ske off-label, dvs. inden EU-godkendelse foreligger.





Dernæst anbefaler Sundhedsstyrelsen følgende foreløbige plan for revaccination af de øvrige befolkningsgrupper, hvor den endelige timing afhænger af yderligere data, særligt i forhold til fald i immunitet i de pågældende grupper og bivirkninger, samt at der foreligger en EU-godkendelse af vaccinerne til brug for revaccination:

- **Revaccination af personer mellem 65-84 år**

Et tilbud om revaccination til personer i aldersgruppen 65-84 år beror på, at man fra omkring de 65 år ser en begyndende, øget risiko for et alvorligt forløb som følge af COVID-19, og Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialer ved at tilbyde revaccination til personer mellem 65-84 år, opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

For nuværende ses der ikke tydelige tegn på fald i immunitet for denne aldersgruppe, og det er endnu uafklaret, præcist hvilket tidsinterval siden primærvaccination, der vil sikre den bedst mulige effekt af revaccination (fx 6, 9 eller 12 måneder efter primærvaccination). Der er således behov for yderligere viden vedrørende fald i immunitet siden færdigvaccination for denne aldersgruppe, samt yderligere dokumentation vedr. effekt ved revaccination, før der kan træffes endelig beslutning om, hvornår aldersgruppen tilbydes revaccination. Dertil skal nævnes, at de 65-84-årige er en relativt stor gruppe med et stort aldersspænd og dermed tilsvarende forskelle i fald i immunitet over tid. Hovedparten af aldersgruppen er færdigvaccineret over en periode på ca. fire måneder fra april-juli 2021, jf. figur 1.

En endelig beslutning ift. timing af revaccination i denne gruppe vil forventeligt træffes i oktober 2021. Der lægges dog allerede nu en konkret plan for revaccination af de 65-84-årige i perioden oktober til december 2021, således at man kan gå i gang umiddelbart ved behov. Da de ældste i gruppen er færdigvaccineret i begyndelsen af april, vil de tilsvarende blive tilbudt revaccination først, forventeligt i oktober 2021. Såfremt EU-godkendelsen trækker ud, kan de ældste i denne gruppe evt. vaccineres off-label.



- **Revaccination af personale i sundheds-, social- og ældresektoren**

Et tilbud om revaccination til personale i sundheds-, social- og ældresektoren, vil bero på at sundhedspersonale, særligt frontpersonale med høj eksponering til smitte og kontakt med personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19, var blandt nogle af de første, der blev tilbudt vaccination mod COVID-19. Generelt forventes den enkelte at have en høj effekt af primærvaccination, og immuniteten forventes at falde langsommere blandt denne gruppe, end i de ældre aldersgrupper. Det må dog antages, at der i gruppen vil være et vis fald i immunitet pga. tid siden vaccination, hvilket kan føre til gennembrudsinfektioner og dermed en risiko for at videregive smitte til personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19.

Sikkerheden ved revaccination af denne gruppe bør belyses yderligere, da der overvejende er tale om yngre personer under 65 år, hvor der kan være en potentiel risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af bivirkninger.



En endelig anbefaling vedr. timing af revaccination for denne gruppe afventer tilsvarende yderligere viden, der dels kan belyse fald af immunitet over tid for personer under 65 år, og dels sikkerhed ved revaccination af yngre med et stærkt immunrespons på vaccination. Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at denne gruppe vil have en vis beskyttende immunitet i mindst 12 måneder efter primærvaccination, men grundet risikoen for at videregive smitte til personer i øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19, kan der ud fra et forsigtighedsprincip være behov for tidlige revaccination.

Endelig stillingtagen til, hvornår denne gruppe skal tilbydes revaccination, vil forventeligt ske i oktober 2021. Der planlægges efter, at man kan gå i gang, såfremt der fremkommer viden, der tilsiger, at der er behov for revaccination.

- **Revaccination af personer under 65 år med øget risiko for alvorligt forløb med COVID-19**

For personer under 65 år med øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 kan deres sygdom eller igangværende behandling potentielt medføre en grad af nedsat effekt af primærvaccination. Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar, enten som følge af sygdom eller som følge af behandling er påbegyndt. Det vurderes løbende, om der bør tilføjes yderligere personer til denne gruppe.

Før der kan træffes endelig beslutning om, hvornår gruppen som helhed tilbydes revaccination, er der behov for yderligere viden vedrørende fald i immunitet siden færdigvaccination for denne gruppe, herunder yderligere viden om hvordan visse sygdomme og tilstande påvirker den enkeltes immunitet. Der er desuden behov for yderligere dokumentation vedr. sikkerhed ved revaccination.

Endelig stillingtagen, til hvornår den samlede gruppe kan påbegynde revaccination, vil forventeligt ske i oktober, når der foreligger yderligere viden vedrørende effekt og sikkerhed. Der planlægges efter, at man umiddelbart kan starte revaccination, såfremt der fremkommer viden, der tilsiger, at der er behov for revaccination.

- **Revaccination målrettet den øvrige befolkning**

Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at den øvrige danske befolkning på sigt vil tilbydes revaccination mod COVID-19 og at dette tidligst bliver aktuelt i 2022.

Der afventes yderligere viden vedrørende effekt og sikkerhed af revaccination, samt en antydning af en faldende immunitet på befolkningsniveau, før der er grundlag for en bred anbefaling af revaccination.





Videre proces

Danmark har for nuværende lager og kontrakter på et tilstrækkeligt antal mRNA-vaccinoder til brug for revaccination af den samlede danske befolkning. Jf. ovenstående forudsætter en generel anbefaling om revaccination af den bredere befolkning dog, at der foreligger en EU-godkendelse af vaccinerne til brug for revaccination. Det forventes, at der i oktober 2021 vil komme en godkendelse af Comirnaty® og tættere på årsskiftet af Spikevax®. Når godkendelsen foreligger, vil revaccinationsplanen kunne påbegyndes.

Det er forventningen, at viden på området i den kommende tid vil blive betydeligt større, både fra publicerede danske og internationale studier og fra data fra den danske overvågning af epidemien. Sundhedsstyrelsens notat, *Vedr. revaccination mod COVID-19* af 28. september 2021, beskriver en plan som gradvist vil blive mere præcis i de kommende måneder, i takt med, at vidensgrundlaget udbygges.

Sundhedsstyrelsen følger generelt området meget nøje og inddrager løbende faglige eksperter og andre myndigheder for at kvalificere, hvornår og i hvilket omfang revaccination af øvrige befolkningsgrupper skal effektueres. Der vil således fortsat blive afholdt møder i den faglige ekspertgruppe, der er nedsat til formålet, ligesom der vil inviteres til møder med patientforeninger, faglige organisationer mv.

Den konkrete planlægning af den videre vaccinationsindsats sker ydermere i tæt samarbejde med regioner og kommuner.

