

# Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – framgång genom samarbete och helgardering

*Delbetänkande av utredningen  
Tillgång till vaccin mot covid-19*

*Stockholm 2022*



---

STATENS OFFENTLIGA  
UTREDNINGAR

---

**SOU 2022:3**

SOU och Ds finns på [regeringen.se](http://regeringen.se) under Rättsliga dokument.

*Svara på remiss – hur och varför*

*Statsrådsberedningen, SB PM 2003:2 (reviderad 2009-05-02).*

Information för dem som ska svara på remiss finns tillgänglig på [regeringen.se/remisser](http://regeringen.se/remisser).

Layout: Kommittéservice, Regeringskansliet

Illustration omslag: Mattias Karlén

Tryck och remisshantering: Elanders Sverige AB, Stockholm 2022

ISBN 978-91-525-0313-3 (tryck)

ISBN 978-91-525-0314-0 (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). I enlighet med detta ska de delar som utredaren enligt de ursprungliga direktiven skulle slutredovisa den 28 januari 2022 i stället delredovisa samma datum. Med den delredovisningen avslutas uppdragen 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 tf. 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.

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.

Den särskilde utredaren överlämnar härmed sitt betänkande *Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 – framgång genom samarbete och helgardering* (SOU 2022:3).

Uppdraget är härmed i denna del slutfört.

Stockholm den 28 januari 2022

Richard Bergström

/Anki Bystedt



# Innehåll

<b>Förkortningar</b> .....	<b>11</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>13</b>
<b>Summary</b> .....	<b>25</b>
<b>1 Utredningens uppdrag och arbete</b> .....	<b>37</b>
1.1 Uppdraget.....	37
1.2 Delbetänkandets upplägg .....	38
1.3 Förutsättningar och begränsningar.....	39
1.4 Uppdragets genomförande.....	41
1.5 Vetenskaplig referensgrupp.....	43
1.6 Extern kommunikation .....	44
<b>2 Tillgång till vaccin mot covid-19 för att tillgodose de nationella behoven</b> .....	<b>47</b>
2.1 Förutsättningar för tillgång till vaccin mot covid-19 .....	50
2.1.1 Riskspridning.....	50
2.1.2 Sveriges attraktivitet som enskild förhandlingspart .....	52
2.1.3 Jämförelse med andra länder.....	54
2.1.4 Möjligheten att godkänna och använda andra vaccin än de som godkänts av den Europeiska läkemedelsmyndigheten.....	61
2.1.5 Inköp via andra kanaler än genom EU:s avtal.....	62
2.2 De nationella behoven av vaccin mot covid-19.....	62

2.3	Utredningens bedömning .....	67
<b>3</b>	<b>Frågor med koppling till forskning och uppföljning .....</b>	<b>71</b>
3.1	Redovisning av det arbete som bedrivits.....	73
3.2	Om nyttiggörande av hälsodata.....	76
3.3	Identifierade behov av regelförändringar kopplade till forskning och uppföljning.....	80
3.3.1	Klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande .....	81
3.3.2	Tillägg av vårdenhet i nationella vaccinationsregistret .....	84
<b>4</b>	<b>Den näringspolitiska dimensionen .....</b>	<b>89</b>
4.1	HERA och HERA Incubator.....	91
4.2	Insatser för att utveckla Sveriges innovations- och produktionskapacitet för avancerade läkemedel och vacciner .....	93
4.3	Exporttillstånd för vaccin mot covid-19.....	95
<b>5</b>	<b>Det EU-gemensamma arbetet för att säkra tillgång till vaccin mot covid-19 .....</b>	<b>99</b>
5.1	Grunden för avtalsprocessen .....	100
5.2	Riskspridning i avtalsportföljen och vaccinteknologiska plattformar .....	102
5.3	Tecknade förhandsavtal, optionsavtal samt köpeavtal om köp av vaccin mot covid-19 .....	104
5.3.1	AstraZeneca AB (AstraZeneca) .....	105
5.3.2	Sanofi Pasteur SA och Glaxosmithkline Biologicals SA (Sanofi/GSK) .....	106
5.3.3	Janssen Pharmaceutica NV (Janssen) .....	107
5.3.4	Pfizer Inc./BioNTech Manufacturing GmbH (Pfizer/BioNTech) .....	107
5.3.5	CureVac AG (CureVac).....	108
5.3.6	Moderna Switzerland GmbH (Moderna).....	109



5.3.7	Novavax, Inc. (Novavax) .....	110
5.3.8	Valneva Austria GmbH (Valneva) .....	110
5.4	Avtalsrelaterade frågor.....	111
5.4.1	Generellt om avtalsvillkoren .....	111
5.4.2	Fördelning av doser mellan de länder som avtalen omfattar .....	112
5.4.3	EES-länderna och Schweiz inom ramen för avtalen.....	113
5.4.4	Prissättning av vaccin mot covid-19.....	113
5.5	Avtal och leverans av vaccin mot covid-19.....	115
5.5.1	Avtalade och beställda doser.....	115
5.5.2	Produktions- och leveransprocessen.....	117
5.5.3	Genomförda leveranser av vaccin mot covid-19 till Sverige .....	122
5.6	Godkännande av vaccin mot covid-19.....	124
5.6.1	Process för godkännande av läkemedel med fokus på vaccin mot covid-19 .....	124
5.6.2	Vaccin med villkorat marknadsgodkännande .....	131
5.6.3	Vaccin under löpande granskning .....	134
5.7	Läkemedelsförsäkringen.....	134
5.8	Finansiering av vaccin mot covid-19.....	136
<b>6</b>	<b>Internationella behov och processer och arbetet med att hantera överskott av vaccin .....</b>	<b>141</b>
6.1	EU och internationella processer.....	142
6.1.1	Covid-19 Access Facility – Covax.....	143
6.1.2	Team Europe – EU som aktör i förhållande till det globala samfundet .....	144
6.2	Sveriges donationer av vaccin mot covid-19.....	146

**Bilagor**

Bilaga 1	Kommittédirektiv 2020:59.....	149
Bilaga 2	Kommittédirektiv 2021:106.....	159
Bilaga 3	Utvecklingen av vaccin mot covid-19 – en vetenskaplig översikt.....	163

# Förkortningar

ACT	Access to COVID-19 Tools (Accelerator)
BARDA	The Biomedical Advanced Research and Development Authority
CEPI	The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Covax	COVID-19 Vaccines Global Access
EMA	European Medicines Agency
ESI	Emergency Support Instrument
EU	Europeiska unionen
Fohm	Folkhälsomyndigheten
HERA	Health Emergency Preparedness and Response Authority
IVO	Inspektionen för vård och omsorg
JPA	Joint Procurement Agreement
Kommissionen	EU-kommissionen
Lif	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSB	Myndigheten för samhällsskydd och beredskap

OSL	Offentlighets- och sekretesslagen
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
Sida	Styrelsen för internationellt utvecklingssamarbete
SKR	Sveriges Kommuner och Regioner
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Vaccelerate	European Corona Vaccine Trial Accelerator Platform
VR	Vetenskapsrådet
WHO	Världshälsoorganisationen

# Sammanfattning

Detta delbetänkande överlämnas till regeringen i ett läge när det finns EU-gemensamma avtal med åtta vaccinproducenter om vaccin mot covid-19. Genom dessa avtal har fyra olika godkända vaccin i en ökande takt levererats till Sverige och EU men även till EES och Schweiz sedan slutet av december 2020. Fram t.o.m. december 2021 hade över 21 miljoner doser vaccin levererats till Sverige.

Den 14 juli 2021 nåddes en viktig milstolpe i vaccinationsarbetet, då hade samtliga regioner i Sverige öppnat för möjligheten för alla som fyllt 18 år att boka tid för vaccination mot covid-19. Alla över 12 års ålder har sedan november 2021 erbjudits möjligheten att vaccinera sig mot covid-19. Parallellt med detta har alla över 18 år under hösten 2021 successivt börjat erbjudas en tredje dos vaccin som påfyllnadsdos, antingen fem eller sex månader efter föregående vaccination.

Kommissionen meddelade den 31 augusti 2021 att man nått målet att fullvaccinera 70 procent av EU:s vuxna befolkning – cirka 256 miljoner människor – innan slutet av sommaren. Andelen fullvaccinerade vuxna låg i Sverige vid denna tidpunkt på samma nivå som den i EU.

Kommissionen har fram till den 31 december 2021 tecknat avtal med åtta företag omfattande 4 625 miljoner doser vaccin för leverans t.o.m. år 2023, inklusive optioner. Av dessa kommer 3 860 miljoner doser från företagen AstraZeneca, Janssen, Pfizer/BioNTech, Moderna och Novavax vilkas vaccin är godkända för användning av kommissionen per den 31 december 2021.

I maj och juni 2021 säkrade kommissionen ytterligare avtal med företagen Pfizer/BioNTech och Moderna som innebär att det finns möjlighet att vid behov ge ytterligare doser av vaccin under åren 2022 och 2023. Dessa avtal omfattar även möjligheten att erhålla uppdaterade vaccin för att bemöta nya virusvarianter samt pediatrika vaccin för barn ner till fem års ålder, givet att vaccinerorna blir god-

kända för användning i den åldersgruppen. Vaccinet från Pfizer/BioNTech har under november 2021 godkänts även för barn ner till fem års ålder.

Sammantaget motsvarar detta en tillgång till vaccin för betydligt fler individer än EU:s totala befolkning om cirka 448 miljoner individer under den tidsperiod som de befintliga leveransavtalen omfattar.

Fördelningen av doser mellan länderna sker främst utifrån befolkningens mängd (pro rata). Sverige har därmed kunnat teckna sig för i genom snitt 2,278 procent av doserna, alltså 2 278 000 doser per 100 miljoner avtalade doser.

Sverige har beställt mer än 70 miljoner doser av de vaccin som kommissionen godkänt för användning per den 31 december 2021.

**Tabell 1**      **Antalet beställda doser till Sverige för avtal slutna t.o.m. 31 december 2021**

I volymerna ingår enbart utlösta optioner. Dock ingår inte den delvis utlösta optionen om 210 mnr doser av vaccin från Pfizer/BioNTech då allokeringen av dessa doser inte är fastställd. Vaccin från CureVac har exkluderats

Företag	Beställda doser av godkända vaccin	Beställda doser från samtliga avtal
AstraZeneca	7 464 056	7 464 056
Sanofi-GSK	4 900 000	4 900 000
Janssen	4 555 166	4 555 166
Pfizer/BioNTech	35 128 249	35 128 249
Moderna	14 364 000	14 364 000
Novavax	4 138 000	4 138 000
Valneva	0	10 000
<b>Summa</b>	<b>70 549 471</b>	<b>70 559 471</b>

*Källa:* Regeringskansliet/Socialdepartementet.

Redan från början av andra halvåret 2021 har det successivt uppstått ett överskott av vaccin inom EU. Under sommaren och hösten 2021 har arbetet intensifierats med att säkerställa att överskottet av vaccin, det vill säga de vaccindoser som inte behövs för att säkerställa det nationella behovet, kommer till användning. Sverige har verkat för att donationer och vidareförsäljning i möjligaste mån hanteras genom multilaterala plattformar för att främja att detta sker effektivt, jämlikt och rättssäkert.

Utredningen har i sitt arbete tagit utgångspunkten i att det primära syftet med uppdraget är att Sverige ska få tillgång till ett eller flera kommande vaccin mot covid-19 i sådan utsträckning att de nationella behoven tillgodoses. I delbetänkandet förs resonemang kring detta och görs en bedömning av om uppdraget kan anses vara uppfyllt. Dessutom lämnas en utförlig redogörelse för det EU-gemensamma avtalsarbetet och status per den 31 december 2021. Vidare berörs frågor med koppling till forskning och uppföljning där utredningen även gör bedömningen att det finns behov av vissa regelförändringar inom området. Delbetänkandet innehåller även en redogörelse för olika frågor och processer kopplade till den näringspolitiska dimensionen av uppdraget. Slutligen lämnas en redogörelse för den del av uppdraget som berör internationella behov och processer och arbetet med att hantera överskott av vaccin.

Bilagt delbetänkandet finns även en rapport med fördjupade redogörelser kopplade till bl.a. vaccinteknologiska plattformar, regulatoriska frågor, effektstudier och säkerhetsövervakning efter godkännanden samt forskning- och utvecklingsfrågor inför framtiden.

## Det EU-gemensamma avtalsarbetet

Sveriges deltagande i avtalsarbetet utgår från regeringens beslut den 22 juni 2020 om att ingå avtal med kommissionen om EU-gemensamma upphandlingar för att säkra vaccin mot covid-19. Detta innebär att kommissionen kunnat teckna avtal med vaccinutvecklare för medlemsstaternas räkning. Dessa avtal innebär sedan en skyldighet för respektive land att förvärva avtalat antal vaccindoser. Före varje avtalstecknande har det funnits en tidsfrist om fem arbetsdagar för medlemsstaterna att avgöra om man önskar omfattas av ett enskilt avtal eller inte. För Sveriges del har detta inneburit att regeringen fattat beslut om varje enskilt avtal och Sverige har också valt att omfattas av samtliga avtal. Fördelningen av vaccin har sedan utgått från befolkningmängden i respektive land.

När avtalsarbetet började var strategin att sträva efter en riskspridning i avtalsportföljen, utifrån ambitionen att den borde omfatta olika vaccinteknologier och verkningsmekanismer i syfte att maximera möjligheten att få tillgång till ett eller flera säkra och effektiva vaccin. Vidare konstaterades att portföljen borde innehålla minst två, helst

tre, vaccin från respektive vaccinteknologisk plattform. Att ha avtal med flera leverantörer från respektive plattform bedömdes som viktigt även utifrån att det kan bidra till en ökad säkerhet i framtida leveranser eftersom det kan balansera olika typer av störningar.

Avtalen har varit av olika typer. Initialt tecknades förhandsavtal med vaccinutvecklarna, vilket innebär att avtalen tecknades när de kliniska prövningarna fortfarande pågick. De framtida leveranserna är då avhängiga av att vaccinkandidaten senare rekommenderas av den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och godkänns av kommissionen. Även medlemsstaternas åtagande att köpa vaccin är följaktligen avhängigt ett godkännande. Efter ett godkännande av vaccinet tecknas i stället köpeavtal.

Den 31 december 2021 hade kommissionen i kronologisk ordning tecknat avtal med åtta vaccinutvecklare; AstraZeneca, Sanofi/GSK, Janssen, Pfizer/BioNTech, Curevac, Moderna, Novavax samt Valneva. Avtalen omfattar vaccin från fyra teknologiska plattformar; adenovirusvektorvaccin, mRNA-vaccin, rekombinant proteinvaccin med adjuvans samt inaktiverat helvirusvaccin. Vid detta datum hade vaccin från tre av dessa plattformar, adenovirusvektorvaccin, mRNA-vaccin och rekombinant proteinvaccin med adjuvans, godkänts av kommissionen för användning. Ytterligare ett proteinbaserat vaccin var under löpande granskning av EMA. EMA har i december 2021 även påbörjat en löpande granskning av det inaktiverade helvirusvaccinet från Valneva. Vaccinet från CureVac har varit under löpande granskning av EMA men denna avbröts på företagets begäran då utvecklingsarbetet av vaccinet inte gav önskat resultat. Avtalet med CureVac förföll därmed.

Förköpsavtalen med vaccinföretagen har delvis finansierats genom EU:s krisstödsinstrument ESI. När ett vaccin blivit godkänt för användning inom EU så har finansieringen från krisstödsinstrumentet avräknats från det slutliga priset per vaccindos. När ett vaccin levererats till respektive medlemsstat står medlemsstaten för den återstående kostnaden. För det fall en vaccinkandidat inte blir godkänd för användning inom EU tillfaller eventuella återstående värden det avtalsslutande företaget. Detta förfarande har inneburit en riskdelning mellan medlemsstaterna och vaccinutvecklarna och har möjliggjort att vaccinutveckling, kliniska prövningar, tillståndprocess och uppbyggnad av produktionskapacitet kunnat påskyndas. I den svenska budgetprocessen har riksdagen efter förslag från reger-



ingen beslutat om att avsätta medel för att finansiera inköp av vaccin vid ett antal tillfällen. Dessa medel disponeras av Folkhälsomyndigheten.

Kommissionen har sammanlagt slutit avtal om 4 625 miljoner doser vaccin för leverans t.o.m. år 2023. Kommissionen har även slutit köpeavtal med två av de vaccinproducerande företagen, BioNTech/Pfizer och Moderna, om leverans av ytterligare doser efter det att respektive vaccin godkänts. Dessa leveransavtal omfattar leveranser t.o.m. 2023.

Köpeavtalen avser enbart mRNA-vaccin och leveranserna sträcker sig t.o.m. 2023. Dessa avtal tillförsäkrar länderna omfattande volymer vaccin under kommande år. Inom dessa avtal finns även möjligheten att erhålla uppdaterade vaccin för att bemöta nya virusvarianter, liksom möjligheten att erhålla pediatrika vaccin, det vill säga vaccin för yngre barn.

## **Tillgång till vaccin mot covid-19 för att tillgodose de nationella behoven**

När detta delbetänkande lämnas till tryck föreligger ett antal avtal som tillförsäkrar Sverige och EU tillgång till vaccin mot covid-19 till och med år 2023. Flera av avtalen omfattar även uppdaterade vacciner för att bemöta nya virusvarianter samt pediatrika vaccin. Volymmässigt är avtalen tillräckliga för att kunna ge hela befolkningen påfyllnadsdoser och för att vaccinera barn även i yngre åldrar utifrån rekommendation.

Regeringen gav i juni 2021 Folkhälsomyndigheten i uppdrag att bedöma, motivera och redovisa kommande behov av vaccin mot covid-19 i Sverige. Myndigheten bör enligt uppdraget redovisa olika scenarier för behoven. Scenarierna ska baseras på antaganden om hur länge vaccinationen ger skydd, smittspridning, hur nya virusvarianter påverkar behovet av vaccin samt vilka grupper i befolkningen som kan behöva vaccineras. Redovisningen ska också bl.a. omfatta en bedömning av behov utifrån olika typer av vaccin och tillverknings-teknologier. Folkhälsomyndighetens senaste rapport utifrån uppdraget lämnades till regeringen den 1 oktober 2021. I denna gör myndigheten bedömningen att ett eller två mRNA-vaccin, rimligen de från Pfizer/BioNTech och Moderna, kommer att utgöra basen för vacci-

nationsarbetet i Sverige under de närmaste åren. Myndigheten lyfter också fram att ett adjuvanterat proteinbaserat vaccin är ett viktigt komplement till mRNA-vaccin om dessa av något skäl inte kan användas. Vidare anges att ett fortsatt användande av vektorvaccin i nuläget inte bedöms som aktuell.

Utredningen gör utifrån föreliggande avtal och Folkhälsomyndighetens rapport till regeringen bedömningen att de nationella behoven av vaccin mot covid-19 i huvudsak är täckta under den tidsperiod som de befintliga leveransavtalen sträcker sig.

Vidare gör utredningen bedömningen att Sveriges deltagande i de EU-gemensamma upphandlingarna varit en avgörande förutsättning för att Sverige kunnat få tillgång till vaccin mot covid-19 för att tillgodose de nationella behoven i den utsträckning som nu skett. Inget tyder på att Sverige skulle lyckats lika bra på egen hand, givet en global pandemi och hälsokris där många länder samtidigt efterfrågar vaccin. I delbetänkande görs jämförelser med fyra länder, Israel, USA, Storbritannien samt Kanada, som utifrån respektive lands förutsättningar valt olika strategier för att möta det egna landets behov av vaccin mot covid-19. Inget tyder utifrån den jämförelsen och en genomgång av regelverket för godkännande av vaccin på att Sverige genom att stå utanför de EU-gemensamma upphandlingarna kunnat få tillgång till eller kunnat börja använda godkända vacciner tidigare än vad som nu skett.

Kommissionen har med stöd av medlemsstaterna varit tydlig i sin ambition att även framöver leda arbetet med en gemensam europeisk respons för att hantera corona-virusutbrottet. Regeringen har bl.a. genom att förlänga utredningens uppdragstid tagit ställning till att denna handlingsväg ligger fast under ytterligare en tid. När pandemin i framtiden bedöms vara över bör Sverige och andra EU-länder enligt utredningen avgöra om det skulle vara mer effektivt att upphandla och köpa vaccin på annat sätt. Erfarenheten talar dock för ett fortsatt samarbete på EU-nivå för att säkerställa tidig och jämlik tillgång till vaccin. Det är angeläget att förberedelserna för detta påbörjas i god tid både nationellt och inom ramen för EU-samarbetet för att säkerställa en långsiktigt god tillgång till effektiva och säkra vaccin till en rimlig kostnad. Regeringen bör enligt utredningen därför ta ställning till den långsiktiga framtida organisationen av det svenska deltagandet i kommissionens arbete med avtal om vaccin mot covid-19 efter det att utredningen avslutat sitt uppdrag i juni 2023.

## Leveranser av vaccin mot covid-19

Processen för att utveckla och producera vaccin är komplicerad och sker i regel sekventiellt, över ett antal år. Större investeringar i produktionskapacitet görs först när företaget bedömer att läkemedlet kommer att godkännas. Vid framtagningen av vaccin mot covid-19 har kliniska studier, godkännandeprocess och utbyggnad av produktionskapaciteten löpt parallellt. Normalt sett vid denna typ av läkemedelsproduktion håller företagen även lager för att balansera eventuella störningar i produktionen och ändå kunna säkerställa leverans utifrån efterfrågan.

Vad gäller leveranserna för covid-19-vaccinerna har den första osäkerhetsfaktorn gällt marknadsgodkännandet. Förköpsavtalen har slutits medan de kliniska studierna fortfarande pågått, vilket innebär att det inte funnits någon garanti för ett godkänt vaccin. När väl marknadsgodkännandet finns på plats kan utmaningar kvarstå vad gäller stabilitet i den befintliga produktionen och fortsatt utbyggnad av produktionskapacitet men även ofta utmaningar som kan hänföras till tillgång till olika insatsvaror och personal med rätt kompetens.

De initiala avtalen, både förköpsavtal och köpeavtal, har reglerat leveranserna per kvartal. För förköpsavtalen har de avtalade leveranstiderna utgått från ett preliminärt tidsintervall för marknadsgodkännandet och kunnat justeras om detta förändrats. Vad gäller de vaccin som levererats fram till den 31 december 2021, det vill säga de från AstraZeneca, Janssen, Moderna och Pfizer/BioNTech, har Moderna och Pfizer/BioNTech levererat de avtalade volymerna till Sverige inom de i de initiala avtalen angivna tidsintervallen, det vill säga per kvartal. Leveranserna från Pfizer/BioNTech och Moderna drabbades av leveransstörningar i början av 2021. Anledningen var en omställning av produktionen som skulle medge en betydande ökning av produktionen under första kvartalet. Dessa leveransstörningar var dock relativt kortvariga och påverkade inte leveransen av de avtalade volymerna per kvartal. Vad gäller AstraZeneca och Janssen har avvikelserna däremot varit stora mellan avtal, leveransprognoser och faktiska leveranser. AstraZeneca levererade under det första halvåret 2021 knappt 100 miljoner doser av avtalade 300 miljoner till EU. Även Janssen har haft betydande produktionsproblem, från leveransstarten i april 2021 t.o.m. kvartal tre 2021 har 30 miljoner doser levererats, att jämföra med den avtalade volymen om att leverera 175 miljoner doser

under denna period. Vaccinet från AstraZeneca levererades till Sverige till och med maj 2021 för att därefter successivt fasas ut. Vaccinet från Janssen har inte använts i Sverige varför förseningen inte påverkat vaccinationstakten i Sverige.

För att ge förutsättningar för att kunna planera för genomförandet av vaccinationerna inom respektive land har företagen behövt tillhandahålla en mer detaljerad leveransinformation, både på månads- och veckonivå. Denna information har ofta kommit i ett sent skede och varit behäftad med stora osäkerheter, vilket lett till betydande utmaningar både kommunikativt och reellt, inte minst på regional och kommunal nivå. Som ett resultat av detta har regionernas planering för genomförandet av vaccinationsinsatsen därmed behövt ändras med kort varsel vid ett flertal tillfällen, särskilt under första halvåret 2021.

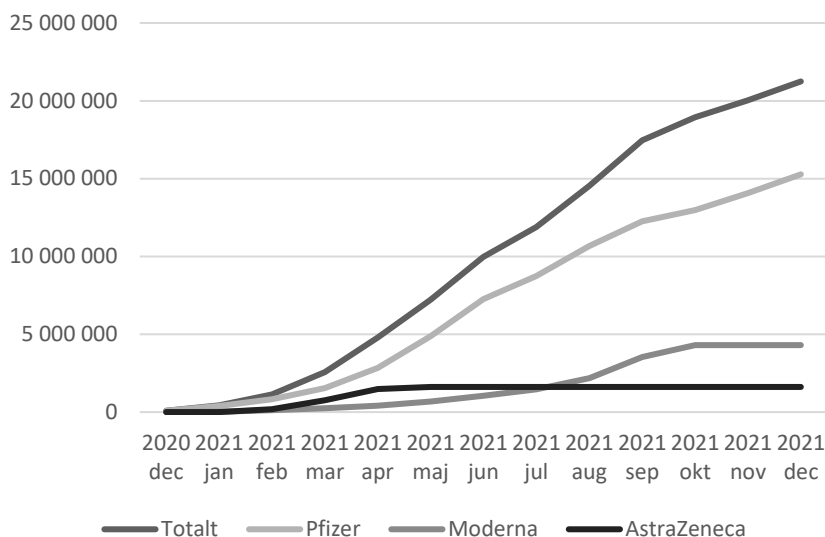
De avtal och tilläggsavtal som tecknats under 2021 har i stället bindande leveransvolym per månad med olika former av finansiella straffsatser om företagen inte kan leverera.

Från oktober 2021 har leveranserna av vaccin från Moderna till Sverige börjat justeras ner utifrån de faktiska behoven och under november och december 2021 har inga leveranser skett. Detta utifrån ambitionen att i stället vidareförsälja eller donera det vaccinöverskott som successivt uppstår inom Sverige och EU.

Totalt har 21 187 635 doser vaccin levererats till Sverige t.o.m. 31 december 2021. Som framgår av figuren är merparten av det vaccin som levererats t.o.m. detta datum vaccin från Pfizer/BioNTech, 72 procent, följt av vaccin från Moderna, 22 procent. Vaccinet från AstraZeneca utgör 8 procent.

**Figur 1 Ackumulerade vaccinleveranser till Sverige per vaccin**

Levererade doser per månad t.o.m. december 2021



Källa: Folkhälsomyndigheten. Anm. Leveransen av Janssens vaccin i april 2021 ingår i totalen.

## Frågor med koppling till forskning och uppföljning

I utredningsdirektiven anges att den särskilde utredaren i samverkan med regionerna ska undersöka möjligheterna att få kliniska prövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige. Det kan nu konstateras att de stora studier som legat till grund för godkännande av de vaccin mot covid-19 som används inom EU i huvudsak har genomförts i länder med en stor population och omfattande smittspridning.

Under de samtal och dialogmöten som utredningen höll under hösten 2020 lyfte ett antal aktörer fram den strategiska vikten av att kunna säkerställa uppföljning och forskning av hög kvalitet kopplat till vaccin mot covid-19 utifrån olika behov. Detta kunde avse såväl grundvetenskaplig som klinisk forskning, den uppföljning som vård- och omsorgsgivare har behov av att genomföra samt den uppföljning som myndigheter genomför utifrån sina respektive uppdrag och ansvarsområden. I detta sammanhang är tillgången till data om vaccinationen mot covid-19 från det Nationella vaccinationsregistret (NVR) av särskild betydelse. NVR är ett hälsodataregister som används för att

följa upp effekten av bl.a. covid-19 vaccinationer och ansvarig vårdgivare ansvarar även för registrering av genomförda vaccinationer.

I regeringens nationella strategi för life science tydliggörs att Sverige ska vara en ledande life science-nation. Nyttiggörande av hälso- och vårddata lyfts fram som ett av åtta prioriterade områden att arbeta vidare med. Inom detta område framhålls bl.a. att systemlösningar för nyttiggörande av hälso- och vårddata är en förutsättning för att Sverige ska kunna leda utvecklingen inom life science.

Utredningen delar denna bedömning och påtalar i delbetänkandet vikten av att de erfarenheter som berör hälsodata som görs av olika aktörer under den pågående pandemin och vaccinationen mot covid-19 tas till vara och kan bidra till att nå målen med strategin.

Utredningen har under arbetets gång även identifierat två områden som berör kliniska prövningar och som vid en närmare genomgång har visat på ett behov av regelförändringar. Utredningens bedömning är att dessa förändringar avsevärt skulle bidra till möjligheten att genomföra forskning och uppföljning av hög kvalitet, dels kopplat till den pågående pandemin, men även i ett vidare perspektiv. De två områden som utredningen har identifierat som möjliga att genom begränsad vidare utredning åtgärda lagstiftningsmässigt är:

- klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande, och
- tillägg av variabeln *vårdenhet* i Nationella vaccinationsregistret.

Båda åtgärderna bedöms ha potential att öka attraktiviteten för Sverige som prövningsland, i linje med den nationella life science-strategin.

## **Internationella behov och processer och arbetet med att hantera överskott av vaccin**

I utredningsdirektiven anges att den särskilde utredaren ska 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 och beakta frågor om solidarisk tillgång och rättvis fördelning globalt. Parallellt med arbetet för att säkerställa en god tillgång till vaccin mot covid-19 för Sveriges befolkning pågår arbete inom Sverige och EU för att bidra till att vaccin kommer hela världen till del.

Sveriges och EU:s ambition är att i första hand samarbeta med den globala vaccinupphandlingsmekanismen Covid-19 Access Facility (Covax). Covax har två delar – en del för självfinansierande hög- och övre-medelinkomstländer (där även EU ingår) – samt en del för 92 biståndsfinansierade låg- och lägre-medelinkomstländer, länder inom Advance Market Commitment (AMC). Covax mål för 2021 är att nå ut med 1,8 miljarder doser till AMC-länderna.

Den 20 december 2021 hade de flesta av världens länder påbörjat vaccination mot covid-19 och knappt nio miljarder vaccinationer hade administrerats. Tillgången till vaccin var dock mycket ojämnt fördelad mellan hög- och låginkomstländer. 57 procent av världens befolkning hade fått minst en dos den 20 december 2021, för låginkomstländer var dock den motsvarande andelen 8,1 procent.

Redan från början av andra halvåret 2021 har det successivt uppstått ett överskott av vaccin inom EU och arbetet har intensifierats för att säkerställa att det överskott som successivt uppstår inom EU och Sverige vidareförsäljs eller doneras

Regeringen har beslutat att donera minst 3 miljoner doser av AstraZenecas vaccin, 200 000 doser av Pfizer/BioNTechs vaccin samt 200 000 doser av Modernas vaccin till Covax under 2021. Vidare har regeringen beslutat att donera kommande leveranser av Janssens vaccin till Covax under 2021. I början av december 2021 genomfördes även en bilateral donation omfattande 1 miljon doser av Modernas vaccin till Rwanda.

Donationer och leveranser av vaccin kan t.ex. följas på Unicefs webbplats [www.unicef.org](http://www.unicef.org) där informationen baseras på offentliggjorda uppgifter från olika aktörer. Enligt uppgifter där hade Sverige i början av december 2021 donerat 4 401 100 doser av vaccin från AstraZeneca och 1 500 000 doser vaccin från Janssen av de minst 3 miljoner doserna till Covax, och av dessa hade 3 263 900 doser vaccin från AstraZeneca levererats.





# Summary

This interim report is submitted to the Government at a point where there are EU-wide agreements for COVID-19 vaccines with eight different manufacturers. Under these agreements, four different authorised vaccines have been delivered, at an increasing rate, to Sweden and the EU, and also to the EEA and Switzerland since the end of December 2020. Up to the end of December 2021, more than 21 million vaccine doses have been delivered to Sweden.

On 14 July 2021, an important milestone in the vaccination campaign was reached when all regions of Sweden had opened up the possibility for everyone over the age of 18 to book an appointment for COVID-19 vaccination. Since November 2021, everyone over the age of 12 has been offered the opportunity to receive COVID-19 vaccine. In parallel, in autumn 2021 all those over the age of 18 have gradually been offered a third vaccine dose as a booster, either five or six months after their previous vaccination.

On 31 August 2021, the European Commission announced that it had reached the target of fully vaccinating 70 percent of the EU's adult population – approximately 256 million people – by the end of the summer. At this point, the percentage of fully vaccinated adults in Sweden was similar to that in the EU.

As of the 31 December 2021, the Commission has signed agreements with eight companies for 4 625 million vaccine doses to be delivered up to the end of 2023, including options. Of these doses, 3 860 million come from the companies AstraZeneca, Janssen, Pfizer/BioNTech, Moderna and Novavax, whose vaccines are authorised for use by the Commission as of 31 December 2021.

In May and June 2021, the Commission secured additional agreements with the companies Pfizer/BioNTech and Moderna, which means that it is possible to provide additional vaccine doses if required during 2022 and 2023. These agreements also include the possibility

of obtaining updated vaccines to tackle new variants of the virus and paediatric vaccines for children down to the age of five, provided that the vaccines are approved for use in that age group. During November 2021, the Pfizer/BioNTech vaccine was also approved for use in children down to the age of five.

In total, this corresponds to an access to vaccines for a considerably larger number of individuals than the total EU population of approximately 448 million people over the period covered by the existing agreements.

The distribution of doses between countries is mainly based on the population size (pro rata). Consequently, Sweden has been allocated on average 2.278 percent of the doses, i.e., 2 278 000 doses per 100 million agreed doses.

Sweden has ordered more than 70 million vaccine doses of vaccines authorised by the Commission for use as per 31 December 2021.

**Table 1**      **Number of ordered doses to Sweden under agreements entered until 31 December 2021**

The volumes only include exercised options. A partially exercised option of 210 million doses from Pfizer/BioNTech is excluded, as the allocation hasn't been finalised. The vaccine from CureVac has been excluded, as the company discontinued its development

<b>Company</b>	<b>Ordered doses of authorised vaccines</b>	<b>Ordered doses from all APAs</b>
AstraZeneca	7 464 056	7 464 056
Sanofi-GSK	4 900 000	4 900 000
Janssen	4 555 166	4 555 166
Pfizer/BioNTech	35 128 249	35 128 249
Moderna	14 364 000	14 364 000
Novavax	4 138 000	4 138 000
Valneva	0	10 000
<b>Total</b>	<b>70 549 471</b>	<b>70 559 471</b>

*Source:* Government Offices of Sweden/Ministry of Health and Social Affairs.

Already at the start of the second half of 2021, there has been a gradual surplus of vaccine within the EU. During the summer and autumn of 2021, work has been intensified to ensure that this vaccine surplus, i.e. the vaccine doses that are not needed to meet the national demand, is used. Sweden has worked to ensure that vaccine dona-

tions and reselling as far as possible are handled through multilateral platforms as to promote efficiency, equity and due process.

In its work, the Inquiry has taken as its starting point that the primary purpose of its remit is for Sweden to have access to one or more future COVID-19 vaccines so that the national needs are met. The reasoning behind this is set out in the interim report, with an assessment of whether this remit can be considered to have been fulfilled. Furthermore, an exhaustive account of the common EU approach on negotiating vaccine agreements and its status as per 31 December 2021 is provided. The interim report also touches upon issues related to research and follow-up, where the Inquiry considers there is a need for certain regulatory changes. The interim report also contains an account of various issues and processes related to the business policy dimension of the remit. Finally, an account is provided covering the part of the remit that concerns international needs and processes and efforts to address the vaccine surplus.

Appended to the interim report, there is also a report containing in-depth accounts regarding vaccine technology platforms, regulatory issues, efficacy studies and pharmacovigilance following authorisation, as well as issues regarding research and development for the future.

## **The common EU approach to securing vaccine agreements**

Sweden's involvement in the work on agreements is founded on the Government's decision of 22 June 2020 to enter into an agreement with the European Commission on common EU procurement to safeguard access to vaccines against COVID-19. This means that the Commission was able to sign agreements with vaccine developers on behalf of the Member States. These agreements then impose an obligation on the respective country to acquire the agreed number of vaccine doses. Before each agreement was signed, a deadline of five working days was set for the Member States to decide whether or not they wished to be covered by the agreement. For Sweden, this meant that the Government made a decision on each individual agreement and that Sweden also choose to be covered by all agreements.

The distribution of vaccines was then primarily based on the population size of the country concerned.

When work on the purchase agreements began, the strategy was to strive to spread risk across the agreement portfolio, based on the ambition that it should span different vaccine technologies and mechanisms with the aim of maximising the opportunity to gain access to one or more safe and effective vaccines. Furthermore, it was concluded that the portfolio should contain at least two, and preferably three, vaccines from each vaccine technology platform. Entering into agreements with several suppliers from each platform was judged to be important in providing increased reliability of future supplies, as this would enable different types of disruptions to be balanced out.

The agreements are of different types. Initially, Advance Purchase Agreements (APA) were signed with the vaccine developers, which means that they were signed while the clinical trials were still ongoing. The future deliveries are then dependent on the vaccine candidate subsequently being recommended by the European Medicines Agency (EMA) and authorised by the Commission. Member States' undertakings to purchase vaccines are consequently dependent on authorisation being attained. Purchase Agreements (PA) are signed after the authorisation of the vaccine.

As of 31 December 2021, the Commission had signed agreements with the following eight vaccine developers in chronological order: AstraZeneca, Sanofi/GSK, Janssen, Pfizer/BioNTech, Curevac, Moderna, Novavax and Valneva. The agreements cover vaccines from four technology platforms: adenoviral vector vaccine, mRNA vaccine, adjuvanted recombinant protein-based vaccine and inactivated whole virus vaccine. By this date, vaccines from three of these platforms, adenoviral vector vaccine, mRNA vaccine and adjuvanted recombinant protein-based vaccine, had been authorised by the Commission for use. Another protein-based vaccine was simultaneously under rolling review by EMA. In December 2021, the EMA also commenced a rolling review of the inactivated whole virus vaccine from Valneva. The vaccine from CureVac was under rolling review by the EMA, but this was cancelled at the company's request when the development of the vaccine failed to yield the desired results. The agreement with CureVac thus lapsed.

The Advance Purchase Agreements with the vaccine companies were partly financed by the EU's Emergency Support Instrument

(ESI). Once a vaccine has been authorised for use within the EU, the financing from the ESI is deducted from the final price per vaccine dose. Once a vaccine has been delivered to the respective Member State, the Member State is responsible for the remaining cost. Where a vaccine candidate is not authorised for use in the EU, any remaining value will accrue to the contracting company. This procedure has involved risk sharing between the Member States and the vaccine developers and has enabled vaccine development, clinical trials, authorisation processes and the development of production capacity to be accelerated. In the Swedish budget process, the Riksdag, following proposals by the Government, decided to earmark funding to finance the purchase of vaccines on a number of occasions. This funding is managed by the Public Health Agency of Sweden.

In total, the Commission has entered into agreements for 4 625 million doses of vaccine for delivery up to and including 2023. The Commission has also signed purchase agreements with two of the vaccine producing companies, BioNTech/Pfizer and Moderna, on the supply of additional doses after the respective vaccine has been authorised. These agreements cover supply up to and including 2023.

These subsequent purchase agreements only refer to mRNA vaccines, and deliveries will extend to 2023 inclusive. The agreements ensure that the EU countries will receive substantial volumes of vaccine in the years ahead. These agreements also include the opportunity to receive updated vaccines to tackle new variants of the virus, and the opportunity to obtain paediatric vaccines, i.e. vaccines for younger children.

## **Access to vaccines against COVID-19 to meet national needs**

As this interim report goes to press, a number of agreements are in place ensuring Sweden and the EU access to vaccines against COVID-19 until 2023. Several of the agreements also cover updated vaccines to respond to new variants of the virus and paediatric vaccines. In terms of volume, the agreements are sufficient to provide boosters to the entire population and to also vaccinate children at a younger age where recommended.

In June 2021, the Government tasked the Public Health Agency of Sweden with assessing, justifying and reporting future needs for vaccines against COVID-19 in Sweden. In line with this mandate, the Agency is to report on different need scenarios. The scenarios are to be based on assumptions about how long vaccination will provide protection, the spread of infection, how new variants of the virus will affect the need for vaccines and which population groups may need to be vaccinated. The report is also to include an assessment of needs based on different types of vaccine and manufacturing technologies. The most recent report from the Public Health Agency on this remit was submitted to the Government on 1 October 2021. In it, the Agency concludes that one or two mRNA vaccines, in all likelihood those from Pfizer/BioNTech and Moderna, will form the basis of the vaccination effort in Sweden in the years ahead. The Agency also highlights that adjuvanted protein-based vaccine is an important complement to mRNA vaccines if these cannot be used for any reason. The report also states that the continued use of vector vaccines is not currently considered to be relevant.

Based on the existing agreements and the Public Health Agency of Sweden's report to the Government, this Inquiry makes the assessment that the national need for vaccines against COVID-19 is essentially covered over the period of duration of the existing supply agreements.

Furthermore, the Inquiry considers that Sweden's participation in the common EU procurement process was crucial to Sweden's ability to access vaccines against COVID-19 to meet the nation's needs to the extent that is now the case. Nothing indicates that Sweden would have been as successful on its own, given a global pandemic and a health crisis in which many countries were simultaneously demanding vaccines. The interim report draws comparisons with four countries, Israel, the USA, the UK and Canada, which chose different strategies, based on each country's own situation, to meet their own national needs for vaccines against COVID-19. Based on this comparison, and on a review of the regulations for vaccine authorisation, nothing indicates that, by being outside the common EU procurement process, Sweden would have gained access to or would have been able to use authorised vaccines earlier than was actually the case.

With the support of the Member States, the Commission has been clear regarding its ambition to continue to lead efforts on a

common European response to tackling the coronavirus outbreak. Partly by extending the Inquiry's timeframe, the Government has taken a view regarding this approach remaining in place for a further period. In the future, when the pandemic is deemed to be over, in the view of the Inquiry, Sweden and other EU Member States should determine whether it would be more effective to procure and purchase vaccines by other means. However, experience suggests that cooperation at EU level should continue in order to ensure early and equitable access to vaccines. The preparations for this should be commenced urgently in good time, both nationally and within the framework of EU cooperation to ensure good access to effective and safe vaccines at affordable cost in the long term. In the view of the Inquiry, the Government should therefore form a view on the long-term future organisation of Swedish participation in the Commission's work on securing agreements for vaccines against COVID-19 after the Inquiry has concluded its task in June 2023.

## **Supply of vaccines against COVID-19**

The process of developing and producing vaccines is complicated and as a rule sequential, taking a number of years. Major investments in production capacity are only made once the company judges that the vaccine will be approved. When producing vaccines against COVID-19, clinical trials, approval processes and the expansion of production capacity have taken place simultaneously. Normally, with this type of pharmaceutical production, the companies also hold stock to balance potential production disruptions while still being able to safeguard supply based on demand.

As far as the supply of COVID-19 vaccines was concerned, the first uncertainty factor was marketing authorisation. The APAs were entered into while the clinical trials were still in progress, which meant that there was no guarantee a vaccine would be authorised. Once marketing authorisation is in place, challenges may remain regarding the stability of the existing production and continued expansion of production capacity, as well as challenges attributable to access to different inputs and staff with the right skills.

The initial agreements, both the APAs and subsequent PAs, have regulated supply on a quarterly basis. For the APAs, the contracted

delivery times were based on a preliminary time interval for marketing authorisation and were able to be adjusted should this change. Regarding the vaccines delivered up to 31 December 2021, i.e. those from AstraZeneca, Janssen, Moderna and Pfizer/BioNTech, Moderna and Pfizer/BioNTech have delivered the agreed volumes to Sweden within the initial time intervals specified in the agreements, i.e. quarterly. Deliveries from Pfizer/BioNTech and Moderna were disrupted in early 2021 due to a reorganisation of production that would produce a significant increase in production in the first quarter. However, these supply disruptions were relatively short-lived and did not affect the delivery of the contracted volumes per quarter. As far as AstraZeneca and Janssen were concerned, on the other hand, there were major discrepancies between the APAs, forecast deliveries and actual deliveries. In the first six months of 2021, AstraZeneca delivered just under 100 million doses of the agreed 300 million to the EU. Janssen also suffered significant production problems, and from the start of deliveries in April 2021 up to and including the third quarter of 2021, 30 million doses had been supplied compared with the agreed volume of 175 million doses in this period. The AstraZeneca vaccine was delivered to Sweden up to and including May 2021 after which it was gradually phased out. The Janssen vaccine has not been used in Sweden and therefore the delay did not affect the vaccination speed in Sweden.

To be able to plan for the vaccination programme in each respective country, the companies were required to provide more detailed supply information, on a monthly and weekly basis. This information was often provided at a late stage and hedged by major uncertainty, leading to significant challenges in terms of communication and on the ground, not least at regional and municipal level. As a result, the regions' planning to implement the vaccination programme accordingly needed to be changed at short notice on a number of occasions, especially in the first half of 2021.

The agreements and additional agreements signed in 2021 have binding delivery volumes per month instead, with different types of financial penalty clauses should the companies be unable to deliver.

From October 2021, deliveries of vaccine from Moderna to Sweden started to be adjusted downwards due to actual needs, and no deliveries were made in November and December 2021. This is due

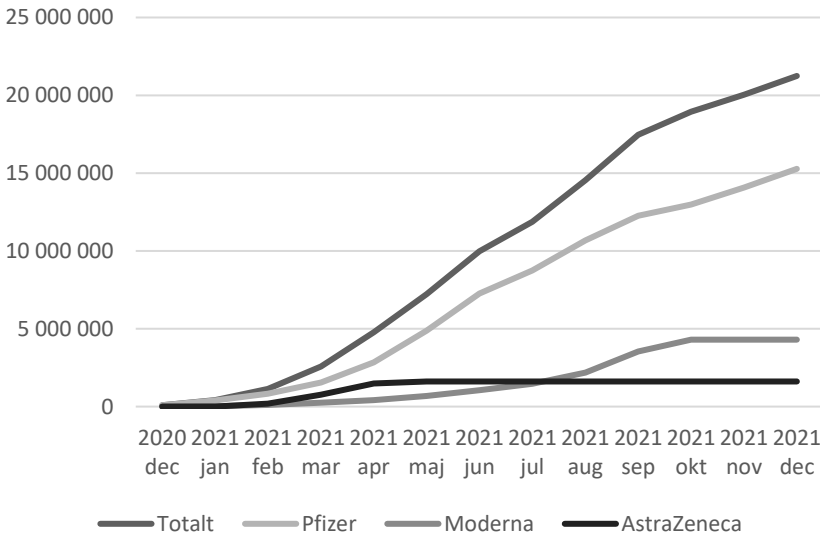


to the aim of reselling or donating the vaccine surplus that is gradually accruing in Sweden and the EU instead.

A total of 21 187 635 doses of vaccine have been supplied to Sweden up to 31 December 2021. As shown by the diagram below, the majority of the doses delivered are vaccine from Pfizer/BioNTech, 72 percent, followed by Moderna, 22 percent. The AstraZeneca vaccine makes up 8 percent.

**Figure 1** Cumulative vaccine deliveries to Sweden per vaccine

Doses delivered per month up to December 2021



Source: Public Health Agency of Sweden. Note: The total includes the delivery of Janssen's vaccine in April 2021.

### Issues linked to research and follow-up

The Inquiry's terms of reference state that the Inquiry Chair is to work with the regions to investigate opportunities of having clinical trials of vaccines against COVID-19 conducted in Sweden. It can now be seen that the major studies on which the authorisation of the vaccines against COVID-19 used in the EU were based were mainly conducted in countries with large populations and widespread transmission.

In the discussions and dialogue meetings held by the Inquiry in autumn 2020, a number of actors highlighted the strategic importance of being able to ensure high-quality research and follow-up on COVID-19 vaccines based on a variety of needs. This might concern basic and clinical research, the follow-up that healthcare and social care providers need to carry out, and the follow-up that government agencies carry out based on their respective mandates and areas of responsibility. In this context, access to data on vaccination against COVID-19 in the National Vaccination Register (NVR) is particularly important. The NVR is a health data register used to follow-up the effect of COVID-19 vaccinations, among others, and the responsible healthcare provider is also responsible for registering vaccinations given.

The Government's National Life Sciences Strategy clearly states that Sweden is to be a leading life sciences nation. Unlocking the potential of health data for use in research and innovation is highlighted as one of eight priority areas to work on further, with the strategy asserting that system solutions to unlock the potential of health data are essential to enable Sweden to spearhead developments in life sciences.

The Inquiry shares this view and in the interim report cites the importance of the experiences concerning health data gained by different actors during the ongoing pandemic and the COVID-19 vaccination programme being used to contribute to the objectives of the strategy.

Over the course of its work, the Inquiry has also identified two areas relating to clinical trials that on closer examination have demonstrated a need for regulatory changes. In the view of the Inquiry, these changes would considerably contribute to opportunities to conduct high-quality research and follow-up, partly linked to the ongoing pandemic but also in a broader context. The two areas that the Inquiry has identified as being possible to tackle legislatively via limited further investigation are:

- cluster studies with a simplified consent procedure, and
- the addition of the variable "healthcare unit" in the NVR.

Both these measures are judged to have the potential to increase the attractiveness of Sweden as a country for clinical trials, in line with the National Life Sciences Strategy.

## **International needs and processes and efforts to manage vaccine surpluses**

The terms of reference of the Inquiry state that the Inquiry Chair is to work to ensure that Sweden's action regarding access to vaccines against COVID-19 is carried out in a way that contributes to and is coordinated with international needs and processes and takes into account issues of solidarity in access and fair distribution globally. In parallel with efforts to ensure good access to vaccines against COVID-19 for Sweden's population, work is in progress in Sweden and the EU to help ensure that vaccines benefit the whole world.

The ambition of Sweden and the EU is primarily to work with the global vaccine procurement mechanism, COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX). There are two parts to COVAX: one for self-funded high and upper middle-income countries (which includes the EU), and one for 92 aid-funded low and lower-middle income countries in the Advance Market Commitment (AMC). COVAX's target for 2021 is to get 1.8 billion doses to the AMC countries.

As of the 20 December 2021, most of the countries of the world had started vaccination against COVID-19 and just over eight billion vaccinations had been administered. However, access to the vaccines is very unequally distributed between high and low-income countries. 57 percent of the global population had received at least one dose as of 20 December but for low-income countries, the equivalent proportion was 8.1 percent.

From the start of the second half of 2021, a vaccine surplus has gradually accrued in the EU, and work has intensified to ensure that the surplus that is gradually arising in the EU and Sweden is resold or donated.

The Government has decided to donate at least 3 million doses of AstraZeneca's vaccine, 200 000 doses of Pfizer/BioNTech's vaccine and 200 000 doses of Moderna's vaccine to COVAX in 2021. The Government has further decided to donate future deliveries of Janssen's vaccine to COVAX in 2021. In early December 2021, a

bilateral donation of 1 million doses of Moderna's vaccine was made to Rwanda.

Donations and deliveries of vaccine can be monitored on websites including that of UNICEF, which contains information based on public data from different actors. According to this data, in early December 2021, Sweden had donated 4 401 100 doses of vaccine from AstraZeneca and 1 500 000 doses of vaccine from Janssen of the at least 3 million doses to COVAX, and of these, 3 263 900 doses of vaccine from AstraZeneca had been delivered.

# 1 Utredningens uppdrag och arbete

## 1.1 Uppdraget

Regeringen fattade den 20 maj 2020 beslut om direktiv för utredningens arbete. Den 16 juni 2020 förordnades Richard Bergström som särskild utredare. I direktiven anges att utredaren ska fungera som nationell samordnare. Sammanfattningsvis innebär uppdraget följande: Samordnaren ska bl.a.

- identifiera intressanta vaccnutvecklingsprojekt och i dialog med berörda vaccnutvecklare bevaka projektens framåtskridande,
- 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, och
- 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.

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 Läke-medelsverket, 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 pro-

fessionsföreningar samt läkemedelskommittéerna. I den mån det bedöms lämpligt ska samordnaren även föra dialog med andra pågående utredningar, bl.a. Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09).

Den 3 november 2021 fattade regeringen beslut om tilläggsdirektiv till utredningen. Enligt tilläggsdirektivet ska de delar som skulle slutredovisas den 28 januari 2022 enligt de ursprungliga direktiven i stället redovisas i form av en delredovisning samma datum. Med den delredovisningen avslutas även uppdragen i de ursprungliga direktiven.

Uppdraget till utredaren ändras i och med tilläggsdirektiven till att omfatta följande;

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

Uppdraget utifrån tilläggsdirektiven ska slutredovisas senast den 30 juni 2023.

Direktiv och tilläggsdirektiv för utredningen finns i bilaga ett och två i detta delbetänkande.

## 1.2 Delbetänkandets upplägg

Utredningen har i enlighet med de ursprungliga direktiven lämnat två delrapporter, i augusti 2020 och i maj 2021. Delrapporterna, särskilt den senare, har huvudsakligen omfattat en redogörelse för status vad gäller Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 och de processer och ställningstaganden som lett fram till det läge som rådde när rapporterna lämnades. Den senare rapporten omfattade även redogörelser för det arbete som bedrivs inom Sverige och inom EU för att främja den globala vaccintillgången, framför allt genom Covax. Vidare om-

fattade den senare rapporten redogörelser kopplade till forsknings- och näringspolitiska frågor samt kommunikation och information. Den omfattade i enlighet med direktiven även en plan för det fortsatta arbetet.

I syfte att lämna en sammanhållen redogörelse för dessa processer omfattar detta delbetänkande delvis samma innehåll som delrapporterna, men uppdaterat med de beslut och ställningstaganden som gjorts fram t.om. den 30 november 2021. Till betydande del har redogörelsen i delbetänkandet även kompletterats med beslut och ställningstaganden som gjorts under december 2021.

Därutöver omfattar delbetänkandet resonemang kopplat till den handlingsväg som var den som närmast förelåg när beslut om utredningsdirektiven fattades, nämligen att Sverige självständigt skulle förhandla och sluta avtal med vaccinproducerande företag.

Vidare berörs frågor kopplade till forskning och uppföljning, där utredningen bedömer att regelverket på vissa områden bör ses över.

Bilagt delbetänkandet finns en rapport med fördjupade redogörelser kopplade till bl.a. vaccinteknologiska plattformar, regulatoriska frågor, effektstudier och säkerhetsövervakning efter godkännanden samt forskning- och utvecklingsfrågor inför framtiden. Bilagan har skrivits av Ingrid Uhnöo, docent inom infektionssjukdomar och senior överläkare på Infektionskliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala, på uppdrag av utredningen.

### 1.3 Förutsättningar och begränsningar

Den 22 juni 2020 beslutade regeringen att Sverige skulle delta i EU:s gemensamma upphandlingar för att säkra tillgången till vaccin mot covid-19.<sup>1</sup> Därefter beslutade regeringen den 23 juli 2020 att förordna Richard Bergström att tills vidare representera Sverige i styrelsen för de EU-gemensamma upphandlingarna.<sup>2</sup>

Beslutet att Sverige skulle delta i EU:s gemensamma upphandlingar av vaccin mot covid-19 innebar att ett avgörande strategiskt vägval för hur Sverige fortsatt skulle bedriva arbetet med att få tillgång till vaccin gjordes strax efter det att utredningen tillsatts. Utredningens uppdrag kom genom detta beslut att i hög utsträckning i stället han-

---

<sup>1</sup> Regeringsbeslut 2020-06-22, dnr S2020/05504/FS.

<sup>2</sup> Regeringsbeslut 2020-07-23, dnr S2020/06106/FS (delvis).

teras inom ramen för EU-gemensamma processer. Utredningens och samordnarens arbete har därefter bedrivits utifrån dessa förutsättningar.

Utredningen ska enligt direktiven göra en bedömning av förutsättningarna för Joint Procurement Agreement (JPA) att vara en del av lösningen för Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19.

Grunden för JPA-mekanismen finns i artikel 5 i den s.k. Hälsohotsakten<sup>3</sup>. Våren 2014 godkände kommissionen det färdiga avtalet<sup>4</sup>, JPA, som baseras på artikel 5. Ett flertal länder undertecknade avtalet i covid-19-pandemins inledning, däribland Sverige som anslöt den 28 februari 2020.<sup>5</sup>

Utredningen kan konstatera att den EU-gemensamma upphandlingen av vaccin mot covid-19 som Sverige anslöt sig till inte baserades på JPA-mekanismen. Att bedöma förutsättningarna för JPA att vara en del av lösningen för Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 har således inte blivit aktuellt för utredningen.

Arbetet med att få tillgång till vaccin mot covid-19 omfattar i betydande utsträckning förhandlingar och avtal med enskilda företag. EU:s förhandlingar med företagen och eventuella avtal kan omfattas av sekretess enligt t.ex. 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, t.ex. detaljer avseende vaccinleveranser. Uppgifter om vaccinleveranser till Sverige kan omfattas av sekretess enligt t.ex. 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 delbetänkande måste av nödvändighet begränsas till att innehålla offentliga uppgifter.

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> European Commission. *Joint Procurement Agreement to Procure Medical Countermeasures*. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness\\_response/docs/jpa\\_agreement\\_medicalcountermeasures\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness_response/docs/jpa_agreement_medicalcountermeasures_en.pdf).

<sup>5</sup> Regeringen (2020-02-28). *Sverige undertecknar EU-avtalet Joint Procurement Agreement*. [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2020/02/sverige-undertecknar-eu-avtalet-joint-procurement-agreement/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2020/02/sverige-undertecknar-eu-avtalet-joint-procurement-agreement/).



## 1.4 Uppdragets genomförande

I utredningsdirektiven anges att samordnaren fortlöpande ska informera Regeringskansliet (Socialdepartementet) om arbetet. Förutom löpande avstämningar med Socialdepartementet har samordnaren närvarat vid flera regeringssammanträden för att informera om arbetet. Samordnaren har även vid fyra tillfällen bjudits in till sammanträden i Riksdagens socialutskott för att informera om arbetet, då i regel tillsammans med socialministern, generaldirektören för Folkhälsomyndigheten (Fohm) samt vid något möte en representant för Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).

I utredningsdirektiven anges vidare att utredningen ska samverka med ett antal myndigheter. Samverkan med Fohm lyfts särskilt fram i direktiven. De myndigheter som under arbetet framför allt berörs av samordnarens och utredningens arbete har varit Fohm och Läke-medelsverket (LV), med vilka en tät dialog förts.

Samverkan med Fohm har varit omfattande. Under hösten 2020 låg tyngdpunkten på frågor kopplade till de vaccinkandidater som var föremål för avtalsprocesser, resultat från kliniska prövningar, logistiklösningar med mera för att få möjlighet att inhämta myndighetens syn i dessa frågor i avtalsarbetet. Under våren 2021 skiftade fokus till att i ökad utsträckning avse leveransfrågor på kort och lång sikt. Från och med sommaren 2021 har även frågor om överskott av vaccin fått ökat utrymme. Samordnaren och utredningen har haft schemalagda avstämningsmöten med Fohm två gånger i veckan. Även Regeringskansliet har i successivt ökad utsträckning deltagit i dessa möten.

Avstämningar med LV har innefattat stöd genom kunskap om regulatoriska processer, lagstiftning, uppföljning av biverkningar och tillsynsfrågor. LV är bundet av sekretess under granskningsprocessen av vacciner fram till godkännandet och har därför i den delen hänvisat till publikt tillgänglig information. LV har inte deltagit i utredningens diskussioner om upphandling av vacciner eller bedömningar som utredningen gör som relaterar till LV:s myndighetsutövning enligt gällande rätt.

Vidare har utredningen haft dialog med Myndigheten för samhällsskydd och beredskap, Socialstyrelsen, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, E-hälsomyndigheten, Sida och Upphandlingsmyndigheten. Med anledning av de exportrestriktioner som EU införde våren 2021 har utredningen även samverkat med Kommerskollegium. I frå-

gor om forskning, innovation och uppföljning har samverkan och dialog även genomförts med Vetenskapsrådet, Kliniska studier Sverige inom Vetenskapsrådet, Vinnova, RISE Research Institutes of Sweden samt ett antal lärosäten.

Samordnaren och utredningen har även haft samverkan och dialog med SKR och olika regioner i ett antal frågor, främst kopplat till leverans av vaccin, tillgång till de förbrukningsmateriel som krävs för vaccination samt forskningsfrågor och kliniska studier. Samordnaren och utredningen har även bjudits in att medverka vid ett antal organisationsinterna informationsmöten anordnade av SKR för att informera om det pågående arbetet. Här kan t.ex. nämnas möten med Sjukvårdsdelegationen, regiondirektörsnätverket samt regionernas forskningschefer.

Samordnaren ska enligt direktiven föra dialog med andra berörda aktörer såsom patient- och professionsföreningar samt läkemedelskommittéerna. Att EU centraliserade upphandlingarna har dock medfört att en dialog med nämnda aktörer – som t.ex. hade kunnat syfta till att inhämta synpunkter om olika vaccinkandidater och vaccin före beslut om tecknande av avtal – inte varit vare sig meningsfull eller görlig. Företrädare för läkemedelskommittéerna har också meddelat att man inte har något av relevans att bistå med i arbetet. Där emot har de kontakter som Fohm har med olika professionsföreningar, främst inför ställningstagande om rekommendationer, varit värdefulla att ta del av för utredningen i relevanta delar. Samordnaren och utredningen har även bjudits in att delta i konferenser anordnade av olika intresseföreningar, t.ex. pensionärs- och patientföreningar, för att informera om arbetet.

Samordnaren och utredningen har under arbetets gång även haft dialog med organisationer och föreningar som på olika sätt har intressen av uppdraget. Samordnaren och utredningen har bjudits in att delta vid möten och konferenser anordnade av bl.a. Svenskt Näringsliv, Läkemedelsindustriföreningen (Lif), Swedish Medtech och Sweden-Bio. Utredningen har även haft direkt kontakt med dessa organisationer i olika sakfrågor.

Till utredningen finns en brett sammansatt expertgrupp knuten. I denna finns sakkunniga från fem departement inom Regeringskansliet, experter från fem myndigheter samt en expert vardera från SKR, Västra Götalandsregionen samt Smittskyddsläkarföreningen representerade. Utredningen har sammankallat åtta expertgrupps-

möten samt genomfört ett avslutande internat. Mötena har framför allt inriktats på informationsöverföring mellan deltagarna om aktuellt läge i olika processer, alltid med information från samordnaren om läget i avtalsarbetet som en inledande punkt.

Samordnaren ska, om det bedöms lämpligt, även föra dialog med andra pågående utredningar, bl.a. Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09). Utredningen har samarbetat med nämnda utredning inom ramen för ett regeringsuppdrag till Vinnova (se även 4.1.2) och har även varit i kontakt med Kommittén för teknologisk innovation och etik (KOMET) (N 2018:04) men i övrigt har inte arbetet föranlett kontakt med andra utredningar.

## 1.5 Vetenskaplig referensgrupp

I syfte att kunna dryfta vetenskapliga frågeställningar kopplade till utredningens uppdrag beslutade den särskilde utredaren den 6 oktober 2020 att inrätta en vetenskaplig referensgrupp. Sammanlagt 21 forskare från tio svenska lärosäten har ingått i gruppen.

För att utse de forskare som kom att ingå i referensgruppen ombads lärosätenas huvudmannaråd<sup>6</sup> att inkomma med förslag på relevanta forskare utifrån främst följande frågeställningar och kunskapsområden.

- Att få fördjupad kunskap om de olika vaccinerna och deras underliggande teknologier,
- att få fördjupad kunskap om forskningsläget avseende framtida teknologier, och
- att få fördjupad kunskap relaterat till kliniska prövningar av vacciner mot covid-19, särskilt avseende effekt och säkerhet.

Utredningens sakkunniga från Socialdepartementet och Utbildningsdepartementet har inbjudits att delta vid de möten som hållits. Dessutom har utredningens expert från Fohm bjudits in att delta i möten och övrigt informationsutbyte.

---

<sup>6</sup> Rektorerna för Uppsala universitet, Lunds universitet, Göteborgs universitet, Stockholms universitet, Umeå universitet, Linköpings universitet, Karolinska institutet, Kungl. Tekniska högskolan, Luleå tekniska universitet, Sveriges lantbruksuniversitet, Chalmers tekniska högskola.

Sedan referensgruppen tillsattes har tio möten hållits t.o.m. december 2021 för att diskutera olika frågeställningar. Utöver detta har referensgruppen ombetts att komma med synpunkter på ett antal olika frågeställningar som uppkommit löpande, framför allt avseende olika vetenskapliga publikationer. Enskilda medlemmar ur referensgruppen har även inbjudits att delta vid kommissionens och styrgruppens (*steering boards*) gemensamma expertmöten.

Statsrådet Matilda Ernkrans, minister för högre utbildning och forskning, har deltagit vid ett möte.

## 1.6 Extern kommunikation

Samordnaren och utredningen har inte haft något specifikt uppdrag kopplat till extern kommunikation av det pågående arbetet.

Ända sedan utredningens början har intresset från media för vaccinsamordnarens arbete varit mycket omfattande. Samordnaren och utredningen har kontinuerligt prioriterat en mycket hög tillgänglighet för media och andra aktörer som kan bidra till en korrekt och saklig informations-spridning gällande samordnarens och utredningens uppdrag. Just den höga tillgängligheten för media har varit avgörande för att snabbt kunna nå ut med information och kommunicera händelser som bedömts vara av vikt för utredningens uppdrag. Ofta har vaccinsamordnaren varit först ut att kommentera dessa händelser publikt, i vissa fall har vaccinsamordnaren därmed kunnat bidra till stävjandet av missinformation, oklarheter och även desinformation. Även enskilda personer har i hög utsträckning kontaktat utredningen med synpunkter och frågor.

Vaccinsamordnaren har sedan han förordnades av regeringen den 16 juni 2020 och fram till den 30 november 2021 omnämnts i mer än 13 000 artiklar och inslag i svensk press, varav merparten avser webbpubliceringar. Därtill har vaccinsamordnaren relativt frekvent omnämnts i internationell media (cirka 1 300 artiklar och inslag på andra språk än svenska) och på så sätt bidragit till en mer fullödig och faktabaserad bild av Sveriges agerande och hantering för att säkra vaccintillgången.

Medieuppmärksamheten är, sett till utredningens uppdrag, omfång och resurser, mycket omfattande och intensiv. Detta har även

medfört att betydande resurser använts för att hantera begäranden om utlämnande av allmän handling, främst t.o.m. första halvåret 2021.

Typen av medieförfrågningar har med tiden ändrat karaktär, från enklare intervjuer med stängda frågeställningar till mer djuplodande intervjuer med öppna frågeställningar.

Vaccinsamordnaren och utredningen har ingått i ett större kommunikativt sammanhang genom det breda samhällsintresse som funnits för arbetet med att säkra tillgång till vaccin mot covid-19. Många svenska aktörer har kommunicerat utifrån sina respektive uppdrag, förutom utredningen främst Regeringskansliet, statliga myndigheter, regioner och SKR. Därutöver har kommunikationen varit omfattande från kommissionen, andra europeiska myndigheter och i viss mån även vaccinföretagen.

Det kan utifrån utredningens perspektiv konstateras att det funnits ett tydligt behov av en samordnad och enhetlig extern kommunikation gällande tillgången till vaccin mot covid-19. Inom Sverige har det dels genomförts direkta insatser i form av t.ex. myndighetssammansatta pressträffar och annan gemensam extern kommunikation, dels en kontinuerlig samverkan mellan intressenterna. Ämnets komplexitet, dess snabbbrörlighet och inte minst det omfattande medieintresset har dock inneburit utmaningar, inte minst relativt tidigt i processen när osäkerheterna var stora avseende t.ex. godkännanden och leveranser av vaccin.

En kommunikativ utmaning för många som arbetar med vaccinfrågan gäller svårnådda grupper, som av olika skäl vaccinerar sig i lägre utsträckning än befolkningen i övrigt.

Ett sätt för utredningen att bidra till att adressera denna problematik har varit att genomföra riktade kommunikationsinsatser till särskilda målgrupper. Ett exempel på en sådan var vaccinsamordnarens deltagande, tillsammans med Region Stockholms chefsläkare Elda Sparrelid, i en video om vaccinfrågan med influencern Life of Momo. Videon har haft över 120 000 visningar och mer än 12 miljoner s.k. impressions.

Utredningen kan också genom sin omvärldsbevakning konstatera att det förekommit missinformation eller desinformation kring vaccineringen mot covid-19, vilket kan försvåra vaccinationsarbetet som helhet, och kanske särskilt vad gäller de grupper som redan är svårnådda.



## 2 Tillgång till vaccin mot covid-19 för att tillgodose de nationella behoven

I utredningsdirektiven anges att 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. Det bör noteras att det av direktiven inte framgår något om vilket tidsperspektiv som avses för vilken de nationella behoven ska tillgodoses. Förlängningen av utredningens uppdrag till den 30 juni 2023 för att bl.a. ”säkra Sveriges tillgång till vaccin mot covid-19 bland annat genom EU-gemensamma förhandlingar” visar dock på att regeringen bedömt att det finns ett behov av att fortsätta arbetet med detta under ytterligare en tid.

Generaldirektören för Världshälsoorganisationen (WHO) deklarerade den 30 januari 2020 att utbrottet av covid-19 utgjorde ett internationellt hot mot människors hälsa (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC).<sup>1</sup> Den 11 mars 2020 benämnde generaldirektören utbrottet av covid-19 som en pandemi.<sup>2</sup>

Nu, två år senare, är den samlade kunskapen om sjukdomen covid-19 och vaccin mot covid-19 oerhört mycket större. Det återstår dock många frågeställningar att besvara och utifrån utredningens uppdrag är det främst de frågeställningar som är kopplade till vaccin mot covid-19 som är relevanta.

---

<sup>1</sup> WHO (2020-01-30). *WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihc-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihc-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

<sup>2</sup> WHO (2020-03-11). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020*. [www.who.int/director-general/speeches/detail/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).

Det är i nuläget bara delvis känt hur långvarigt skydd genomgången covid-19-infektion eller de olika vaccinen ger, eller hur starkt skydd vaccinerade respektive tillfrisknade har mot nya virusvarianter.

Det går därför inte heller att förutse det långsiktiga behovet av vaccin för eventuella påfyllnadsdoser till redan vaccinerade individer. Vidare kan behovet påverkas av hur virusets egenskaper förändras till följd av mutationer. De nationella behoven kan också förändras utifrån vilka åldersgrupper som rekommenderas vaccin. Individuella förutsättningar, som t.ex. ålder, underliggande sjukdomar och nedsatt immunförsvar, kan påverka behovet av olika typer av vaccin.

Som alla nya läkemedel följs vaccinerans effekt, säkerhet och kvalitet noga av behöriga myndigheter och eventuella kvalitetsproblem och biverkningar utreds och granskas regelbundet av Läkemedelsverket (LV) och inom Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) säkerhetskommitté, vilket kan leda till förändringar i godkännandena.

Den vaccinteknologiska utvecklingen kan också påverka behoven, liksom vilka strategier EU och övriga världen väljer på kort och längre sikt. Även andra, i nuläget inte kända faktorer, kan påverka behovet.

När detta delbetänkande lämnas till tryck föreligger ett antal avtal som tillförsäkrar Sverige och EU tillgång till vaccin mot covid-19 till och med år 2023. Flera av avtalen omfattar även uppdaterade vaccin för att bemöta nya virusvarianter samt pediatrika vaccin. Volymmässigt är avtalen tillräckliga för att kunna ge hela befolkningen påfyllnadsdoser och för att vaccinera barn även i yngre åldrar utifrån rekommendation.

Den 14 juli 2021 hade samtliga Sveriges regioner öppnat för möjligheten att boka vaccination för alla över 18 år vilket var den åldersgrupp för vilken vaccin först rekommenderades.

Folkhälsomyndigheten (Fohm) rekommenderade den 22 juni 2021 vaccination av samtliga barn från 16 år och barn från 12 år som tillhör vissa riskgrupper. Vaccineringen av dessa grupper påbörjades i augusti. Den 26 augusti 2021 rekommenderade Fohm att en extra dos vaccin från den 1 september ges till personer med kraftigt nedsatt immunförsvar. Den 16 september 2021 rekommenderade Fohm vaccination av samtliga barn från 12 års ålder med två doser och att vaccinationen bör inledas i början av november 2021. Den 28 september 2021 rekommenderade Fohm en påfyllnadsdos för personer i särskilda boenden för äldre, personer med hemsjukvård och hemtjänst



samt alla som är 80 år och äldre. Rekommendationen om en påfyllnadsdos utökades den 27 oktober 2021 till att omfatta även alla som är 65 år och äldre, samt personal på särskilt boende för äldre (SÅBO) och inom hemsjukvård och hemtjänst. Rekommendationen gäller en dos av ett mRNA-vaccin och att det ska ha gått minst sex månader sedan förra vaccinationstillfället. För de som får påfyllnadsdos av vaccinet från Moderna rekommenderades dock en halv dos. Den 10 november 2021 ändrades rekommendationen såtillvida att tidsintervallet minskades från sex till fem månader för personer som är 65 år och äldre. Den 24 november 2021 beslutade Fohm att rekommendera en påfyllnadsdos till alla från 18 års ålder minst sex månader sedan förra vaccinationstillfället. Den 21 december 2021 beslutade Fohm att rekommendera barn inom särskilda grupper som är extra känsliga för luftvägsinfektioner vaccin mot covid-19 från 5 års ålder. Denna rekommendation gällde pediatriiskt vaccin med lägre dos från Pfizer/BioNTech. Dessa rekommendationer medförde sammantaget att behovet av vaccin successivt ökade.

Vaccinerna från Pfizer/BioNTech och Moderna är båda godkända att användas för barn över 12 år och många länder, inklusive Sverige, har inkluderat barn ner till 12 år i sina vaccinationsprogram. Vaccinet från Pfizer/BioNTech godkändes för användning för barn mellan 5 och 11 år i november 2021 med en lägre dos och EMA:s utvärdering av Modernas vaccin för barn mellan 6 och 11 år pågår. Flera vaccintillverkare planerar eller genomför även studier på barn i yngre åldrar, ner till 6 månaders ålder. Rekommendationer för vaccination av barn i Sverige yngre än 12 kan således komma i framtiden. Även rekommendationer om påfyllnadsdoser för yngre åldersgrupper kan komma framöver.

Kan utredningens uppdrag i enlighet med de ursprungliga direktiven då anses vara slutfört när detta delbetänkande lämnas? För att besvara frågan är det utredningens bedömning att det krävs resonemang kring vad som kan avses med ”förutsättningar” samt ”de nationella behoven”.

## 2.1 Förutsättningar för tillgång till vaccin mot covid-19

Som tidigare redovisats fattade regeringen redan i juni 2020 beslut om att Sverige skulle delta i de EU-gemensamma upphandlingarna av vaccin mot covid-19. Resonemang om i vilket läge Sverige skulle befunnit sig i om regeringen i stället valt att fortsätta på den i direktiven angivna vägen att Sverige självständigt skulle förhandla och sluta avtal med de vaccinproducerande företagen blir därmed hypotetiska. Men eftersom detta var den handlingsväg som förelåg när regeringen beslutade om att tillsätta utredningen kan det ändå vara av värde att reflektera kring detta. Det bör understrykas att detta kapitel är av resonerande karaktär och endast ytligt berör olika begrepp och företeelser. För en fördjupad redogörelse av beslut och processer kring Sveriges val att delta i de EU-gemensamma upphandlingarna hänvisas till kapitel fem.

### 2.1.1 Riskspridning

En faktor som särskilt bör lyftas fram är riskspridning. Redan tidigt i processen enades styrgruppen, som utgörs av representanter från respektive medlemsland samt kommissionen, om en strategi som innebär att man skulle sträva efter riskspridning i avtalsportföljen. Detta genom att säkerställa tillgång till vaccin från flera olika teknologiska plattformar och genom att ha avtal med minst två, helst tre, vaccinproducenter inom respektive plattform. De plattformar som närmast avsågs var adenovirusvektorvaccin, mRNA-vaccin, rekombinant proteinvaccin med adjuvans samt inaktiverat helvirusvaccin med adjuvans. Av de åtta<sup>3</sup> vaccinproducenter som kommissionen hittills tecknat avtal med har vaccin från fem av dessa, från tre teknologiska plattformar, godkänts för användning inom EU fram till och med 31 december 2021. Av de fem vaccin som godkänts har tre hittills använts i Sverige.<sup>4</sup> Ett av de två vaccin som inte använts i Sverige god-

---

<sup>3</sup> I den ordning avtal först tecknats: AstraZeneca, Sanofi-GSK, Janssen, Pfizer/BioNTech, CureVac, Moderna, Novavax och Valneva. Se även avsnitt 5.3.

<sup>4</sup> Godkända vaccin: Adenovektorvaccin från AstraZeneca och Janssen, mRNA-vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna samt rekombinant proteinvaccin med adjuvans från Novavax. Vaccinet från Janssen har inte använts i Sverige, leveranserna till EU av vaccin från Novavax påbörjas i början av 2022.

kändes av kommissionen så sent som i december 2021 och leveranserna av detta vaccin till EU förväntas starta i början av 2022.

TVå av de vaccinkandidater där kommissionen har avtal med producenten är under löpande granskning av EMA. För en av dessa har de kliniska prövningarna inte gett eftersträvat resultat, främst avseende effektivitet, och företaget har därför valt att göra olika förändringar vilket medfört att godkännandeprocessen fördröjts.

För en av de vaccinkandidater där kommissionen har avtal med producenten har företaget i oktober 2021 valt att återkalla sin ansökan till EMA om ett marknadsgodkännande.

AstraZenecas vaccin godkändes tidigt och i huvudsak enligt plan, men produktionsproblem ledde till att leveranserna försenades betydligt i förhållande till vad som prognosticerats och avtalats. Under första halvåret 2021 skulle företaget ha levererat 300 miljoner doser till EU/EES samt Schweiz, men levererade enbart en tredjedel, 100 miljoner doser. Även Janssen har haft betydande produktionsproblem, sedan leveransstarten i april 2021 har enbart 30 miljoner doser levererats t.o.m. kvartal tre 2021, att jämföra med den avtalade volymen om att leverera 175 miljoner doser under denna period. Även leveranserna från Pfizer/BioNTech och Moderna drabbades i början av 2021 av förseningar, men i dessa fall berodde de främst på omställningar och utökningar i produktionskapaciteten och kunde hämtas in i tid så att den avtalade kvartalsvisa volymen kunde levereras under första halvåret. Leveranserna från Moderna har under tredje kvartalet 2021 understigit den avtalade volymen till EU. Detta har dock inte påverkat vaccinationsinsatserna i Sverige eller inom EU på samma sätt som i början av 2021, eftersom tillgången till vaccin ändå varit tillräcklig för att möta behoven.

Även strategin om en spridning mellan olika teknologiska plattformar har visat sig viktig. Adenovirusvektorvaccinen från AstraZeneca och Janssen har visat sig kunna orsaka mycket sällsynta men allvarliga biverkningar och användningen av främst AstraZenecas vaccin, som var det som godkändes först av dessa två inom EU, har begränsats på olika sätt inom många EU-länder, ofta genom en nedre åldersgräns för användning. Detta gäller även vaccinet från Janssen, som inte använts i Sverige. Detta eftersom flertalet personer över 65 år vid godkännandet redan påbörjat vaccination med AstraZenecas vaccin eller mRNA-vaccin och det fanns tillräckligt med vaccin från

AstraZeneca för att fylla behovet för personer över 65 år som ännu inte vid den tidpunkten vaccinerat sig.

En fråga som bör ställas är om Sverige på egen hand hade haft kapacitet att tidigt sluta förköpsavtal med lika många företag och därmed kunnat uppnå den riskspridning mellan företag och mellan teknologiska plattformar som kommissionen nu gjort. Här bör även beaktas att kommissionen och medlemsstaterna genom förköpsavtalen gjort betydande investeringar i företagets verksamhet för att möjliggöra snabbare genomförande och uppskalning av t.ex. kliniska studier och produktionskapacitet. Medlen för detta har kommit från EU:s instrument för krisstöd (ESI). Som enskild förhandlingsaktör hade Sverige inte haft möjlighet att förfoga över dessa medel. Sverige hade kunnat välja att finansiera denna typ av investeringar på annat sätt, som en del i avtalsförhandlingarna med företagen. I det fallet hade statsstödsregelverket behövt tillämpas vilket även det kräver resurser för hantering inom ramen för avtalsarbetet. Ett alternativ till att finansiera denna typ av investeringar hade kunnat vara att i stället avtala om ett högre pris per dos, eventuellt med förskottsbetalning utan krav på återbetalning, om inte vaccinkandidaten godkänts för användning.

Om Sverige inte hade haft denna kapacitet hade en uppenbar risk varit att Sverige inte tidigt hade slutit avtal med just det eller de företag som senare visat sig kunnat utveckla och leverera det eller de vacciner som behövts för att på bästa sätt tillgodose de nationella behoven.

### **2.1.2 Sveriges attraktivitet som enskild förhandlingspart**

Utöver tillgängliga resurser i Sverige för avtalsarbetet är Sveriges potentiella attraktivitet som enskild förhandlingspart en annan förutsättning som bör diskuteras.

En faktor som sannolikt skulle varit till Sveriges nackdel är storleken på den svenska marknaden utifrån hur många doser som skulle ha efterfrågats. Ur företagets perspektiv bör det inledningsvis ha varit eftersträvansvärt att ha ett begränsat antal förhandlingspartners, då förhandlingsarbetet har varit resurskrävande även för företagen. Om Sverige hade förhandlat på egen hand är det svårt att bedöma var i

”turordningen” företagen hade velat påbörja förhandlingar med just Sverige.

Det går således inte att bedöma hur framgångsrikt Sverige skulle ha varit med att förhandla fram egna avtal, och när leveranser i så fall skulle ha kunnat erhållas genom dessa avtal. Det går inte heller att bedöma hur avtalsvillkoren i så fall hade utformats, men sannolikt hade villkoren blivit mindre förmånliga jämfört med de avtalsvillkor som nu föreligger, vilka har förhandlats fram av en part med betydligt större förhandlingskraft och möjlighet att sluta förköpsavtal med betydande ekonomiska stöd kopplade till dessa. Därtill är EU globalt sett en stor kund och har utifrån detta kunnat sätta press i avtalsarbetet, och har också haft kapacitet att förhandla parallellt med fler företag än vad Sverige sannolikt hade förmått.

Man bör vidare ha i åtanke att utveckling och produktion av flera vaccin har koppling till länder inom EU. Även detta bör ha varit en fördel för EU i förhandlingsarbetet, bl.a. har flera medlemsstater tidigare gjort investeringar i forskning, innovation, forskningsinfrastruktur och tillverkningskapacitet med koppling till företagen vilket har skapat band till olika medlemsstater. För Sveriges del har främst AstraZeneca, som har sitt säte i Storbritannien, en stark koppling till Sverige både vad gäller företagsledning, forskning och produktion. Den forskning som låg till grund för företagets vaccinkandidat har bedrivits vid University of Oxford och ingen tillverkning av vaccinet sker i Sverige. Det bör ändå kunna antas att Sverige, bl.a. utifrån den starka kopplingen till bolaget, tidigt skulle kunnat sluta ett avtal med AstraZeneca även utanför EU-processen. Vad gäller tillverkarna av mRNA-vaccin är det svårare att bedöma. Men det är osannolikt att Sverige hade kunnat sluta avtal med Moderna så tidigt som kommissionen gjorde. När avtalsprocessen med Moderna startade hade det amerikanska företaget ingen representation i Europa och kommissionen bistod under avtalsarbetet företaget med att bl.a. sätta upp nödvändiga legala strukturer inom EU.

En tillkommande frågeställning är om Sverige, om vi tecknat egna avtal, hade haft möjligheten att utöka volymerna för mRNA-vaccinen inom ramen för dessa avtal i den omfattning som skett inom det EU-gemensamma arbetet. Vad gäller t.ex. vaccinet från Pfizer/BioNTech omfattar det ursprungliga avtalet 4,5 miljoner doser till Sverige. Det avtal som kommissionen slöt i maj 2021 omfattar 9,1 miljoner doser under 2021 och 10,5 miljoner doser per år för 2022 och 2023 (samt

en option på den dubbla volymen båda dessa år). Det är tveksamt om Sverige hade lyckats säkra dessa volymökningar med egna avtal i den globala konkurrensen om vaccin.

En annan jämförelse kan göras med EES-länderna Norge och Island samt med Schweiz, som samtliga har en relativt liten befolkning. Norge och Island har helt accepterat möjligheten att ansluta sig till EU:s avtalsarbete och har därigenom erhållit doser motsvarande sin befolkningensmängd. Även Schweiz, som har en stor inhemsk läkemedelsindustri, har valt att ansluta sig till EU:s avtal med AstraZeneca och CureVac, men har tecknat egna avtal med Moderna och Pfizer/BioNTech. Schweiz har valt att avstå från att teckna avtal med Janssen. Den aktiva substansen i Modernas europeiska produktion av vaccin mot covid-19 framställs i Schweiz, vilket bör ha varit en fördel i avtalsarbetet med Moderna. Vad gäller Pfizer/BioNTechs vaccin sker ingen produktion i Schweiz, men landet kan rimligtvis utifrån sin betydelse inom läkemedelsindustrin ha haft en fördel även i avtalsarbetet med Pfizer/BioNTech.

### 2.1.3 Jämförelse med andra länder

Det finns naturligtvis länder som förhandlat och tecknat avtal på egen hand. Det finns också länder som anslutit sig till Covax, den globala vaccinupphandlings- och delningsmekanismen som koordineras av bl.a. WHO. Det kan därför vara av värde att titta närmare på några länder utanför EU som en jämförelse. Det bör betonas att avtalsvillkor och andra förutsättningar som kan bidra till helhetsbilden inte alltid är kända eller kan styrkas. Ytterligare faktorer som skiljer sig åt mellan länderna är exempelvis processen för och innebörden av det regulatoriska godkännandet av ett vaccin, liksom villkoren för företagens produktansvar. Det som lyfts fram här är sådant som återfinns på nationella myndigheters webbsidor eller har framförts t.ex. genom politiska uttalanden från respektive land, pressmeddelanden från företagen eller artiklar i respektive lands nationella media.

## Israel

Det land som kanske oftast lyfts fram i detta sammanhang som ett framgångsexempel är Israel. Landet har nästan lika många invånare som Sverige, 9,1 miljoner jämfört 10,4 miljoner, men en betydligt yngre befolkning. Enligt uppgifter i Times of Israel har Israel betalat ett betydligt högre pris per dos, jämfört med både USA och EU.<sup>5</sup> Före det att avtalet slöts med Pfizer/BioNTech hade landet redan avtal med Moderna, ReiThera samt Arcturus, och arbetade även med att utveckla ett eget vaccin. Det fanns även pågående diskussioner avseende inköp av Sputnik V från Ryssland. Israel slöt avtalet med Pfizer/BioNTech relativt sent jämfört med många andra länder och det fanns i avtalet ingen fastställd leveransplan eftersom tidigare avtal med andra länder hade företräde. Enligt uppgift slöts därefter ett tilläggsavtal rubricerat *Real-world epidemiological evidence collaboration agreement*<sup>6</sup> som möjliggjorde för Pfizer/BioNTech att ta del av hälsodata från genomförandet av vaccinationen.

Israel inledde vaccinationer mot covid-19 den 19 december 2020, med vaccin från Pfizer/BioNTech. Detta efter att vaccinet erhållit ett nödgodkännande av Israeli Ministry of Health, baserat på det nödgodkännande som amerikanska FDA gett vaccinet strax dessförinnan, den 11 december.<sup>7</sup> Uppstart och genomförande av vaccinationen har omtalats som snabb och effektiv, bl.a. har institutionella strukturer funnits på plats sedan tidigare. Man kan förmoda att avtalet om tillgängliggörande av hälsodata i kombination med goda förutsättningar att genomföra en effektiv vaccinationsinsats kan ha bidragit till att Israel tidigt fick tillgång till vaccin från Pfizer/BioNTech. Här bör tilläggas att vetenskapliga studier och publikationer som baseras på dessa data tidigt har bidragit till att öka den samlade kunskapen både om vaccinets specifika effekter och till den bredare kunskapen om effekten av vaccinering av en hel population. Pfizers globala forsk-

---

<sup>5</sup> Winer, Stuart & TOI Staff 2020-11-16. *Israel will reportedly pay much more than US, EU for Pfizer coronavirus vaccine*. Times of Israel. Hämtad 2021-09-29 från [www.timesofisrael.com/israel-will-reportedly-pay-more-than-us-eu-for-pfizer-coronavirus-vaccine/](http://www.timesofisrael.com/israel-will-reportedly-pay-more-than-us-eu-for-pfizer-coronavirus-vaccine/).

<sup>6</sup> Israels regerings webbplats (gov.il). <https://govextra.gov.il/media/30806/11221-moh-pfizer-collaboration-agreement-redacted.pdf>.

<sup>7</sup> Rosen, Bruce, Waitzberg, Ruth & Israeli, Avi (2021). *Israel's rapid rollout of vaccinations for COVID-19*. Israel Journal of Health Policy Research. Hämtad 2021-09-29 från <https://doi.org/10.1186/s13584-021-00440-6>.

ningschef Mikael Dolsten berörde även samarbetet med Israel i sitt sommarprat i Sveriges Radio den 4 juli 2021.<sup>8</sup>

## USA

USA har en befolkning på cirka 330 miljoner invånare, att jämföra med EU på knappt 450 miljoner invånare. Det som framför allt är intressant vid en jämförelse är de organisatoriska strukturer som funnits på plats i USA och att relatera dessa till de initiativ som tagits på EU-nivå. Under pandemin är det kanske framför allt en amerikansk myndighet som lyfts fram: Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA).<sup>9</sup> BARDA inrättades 2006 och har i uppdrag att utveckla och upphandla medicinska motåtgärder för att bemöta olika hälsohot mot befolkningen, inklusive pandemier. Myndigheten utgör sedan tidigare en etablerad länk mellan staten och läkemedels- och bioteknikindustrin och hade 2020 en budget på 1,6 miljarder amerikanska dollar. BARDA utgjorde också en viktig aktör inom Operation Warp Speed (OWS), det initiativ som togs av förre presidenten Donald Trump för att understödja och påskynda utveckling, tillverkning och distribution av vaccin, läkemedel och diagnostik mot covid-19. OWS har efter Joe Bidens tillträde som president överförts till White House Covid-19 Response Team. OWS tillfördes initialt en budget på 10 miljarder amerikanska dollar.

BARDA har sedan våren 2020 ingått avtal om utvecklingsarbete och köp av vaccin med sju företag.<sup>10</sup> Tre av dessa, Moderna, Pfizer/BioNTech och Janssen, har utvecklat vacciner som inledningsvis har getts ett Emergency Use Authorization (EUA) av den regulatoriska myndigheten Food and Drug Administration (FDA). Samtliga avtal har haft som villkor att vaccinproduktionen sker i USA.

Ett första samarbetsavtal med Moderna slöts i april 2020. Avtalet avsåg stöd till genomförande av kliniska prövningar och med att bistå i den regulatoriska processer samt till att förbereda för en framtida utökning av produktionen. Två ytterligare avtal om stöd till utveck-

---

<sup>8</sup> Sommar i P1 med Mikael Dolsten (2021-07-04). *Sveriges Radio*. <https://sverigesradio.se/avsnitt/mikael-dolsten-sommarprat-2021>.

<sup>9</sup> U.S. Department of Health & Human Services (2021). *BARDA*. [MedicalCountermeasures.gov. www.medicalcountermeasures.gov/barda/](https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/).

<sup>10</sup> U.S. Department of Health & Human Services (2021). *COVID-19 Medical Countermeasure Portfolio*. [MedicalCountermeasures.gov](https://www.medicalcountermeasures.gov). Hämtad 2021-11-15 från [www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx?filter=vaccine](https://www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx?filter=vaccine).



lingsarbetet slöts därefter, och i augusti 2020 slöts ett avtal om köp av 100 miljoner doser, med en option om köp av ytterligare 400 miljoner doser.

Det första avtalet med Pfizer slöts i juli 2020 och avsåg köp av 100 miljoner doser, med en option om ytterligare 500 miljoner.

USA inledde vaccinationen den 14 december 2020 med vaccin från Pfizer/BioNTech, efter att FDA beslutat om ett EUA den 11 december 2020.<sup>11</sup> FDA beslutade den 23 augusti 2021 om att ge vaccinet från Pfizer/BioNTech ett fullt godkännande.

## UK (Storbritannien)

UK med sina drygt 67 miljoner invånare är intressant ur flera perspektiv. Som tidigare EU-land har UK bl.a. samma regulatoriska regelverk som EU. Landet kunde sannolikt valt att ansluta sig till de EU-gemensamma avtalen, eftersom EU-utträdet genomfördes vid årsskiftet 2020/2021, då EU redan ingått förköpsavtal med fem vaccinföretag. Dessutom hade UK som EU-land bidragit till de medel som avsatts inom ESI-fonden. UK har sedan tidigare och även under pandemin gjort omfattande nationella investeringar i vaccnutveckling och -tillverkning.

I april 2020 inrättade den brittiska regeringen en Vaccine Taskforce med uppdrag säkerställa befolkningens tillgång till säkra och effektiva vaccin mot covid-19. UK slöt därefter ett antal avtal med olika vaccinföretag. De initiala avtalen med AstraZeneca och Pfizer/BioNTech omfattade 100 miljoner respektive 40 miljoner doser. Båda vaccinen fick i december 2020 ett temporärt godkännande<sup>12</sup> i avvaktan på villkorat marknadsgodkännande.

Det temporära godkännandet gavs före utträdet ur EU och UK tillämpade en nationell bestämmelse med stöd i EU-regelverket som där benämns ”tillfälligt tillstånd till distribution”. Denna reglering

---

<sup>11</sup> US Food & Drug Administration (2020-12-11). *FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine*. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19).

<sup>12</sup> Den engelska termen är *temporary authorisation* och baseras på bestämmelse 174 i The Human Medicines Regulations 2012. Gov.UK. *Regulatory approval of Pfizer/BioNTech vaccine for COVID-19*. Hämtad 2021-09-29 från [www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19](https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19). Gov.UK. *Vaccine BNT162b2 – Conditions of Authorisation under Regulation 174*. Hämtad 2021-09-29 från [www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca](https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca).

har i svensk rätt sin motsvarighet i 4 kap. 10 § läkemedelslagen (2015:315), se även avsnitt 5.6.1. Dessa var också de vaccin som initialt användes. UK har även tecknat avtal med Moderna om 17 miljoner doser. Vaccinet fick ett tillfälligt tillstånd till distribution och leveranserna påbörjades våren 2021.

UK kom tidigt igång med vaccinationen. Den första person i världen som fick en dos covid-19-vaccin utanför en klinisk studie var en brittisk kvinna, Margaret Keenan, som vaccinerades den 8 december 2020 med vaccin från Pfizer/BioNTech. Den förste mannen, även det en britt, bar namnet William Shakespeare. Vaccinationen i UK med AstraZenecas vaccin påbörjades den 4 januari 2021.

UK:s vaccinportfölj har haft en betydligt större andel adenovirusvektorvaccin (AstraZeneca) jämför med t.ex. EU, Israel och USA. En orsak till detta är bl.a. att vaccinet från AstraZeneca tillverkas i UK och den brittiska staten sedan tidigare gjort omfattande investeringar bl.a. i den forskningsmiljö vid University of Oxford där vaccinet utvecklades. Därför kunde omfattande avtal slutas tidigt med bolaget, som också har sitt säte i UK. De vaccin från Pfizer/BioNTech och Moderna som UK använt har tillverkats inom EU.

## Kanada

Ett land som Sverige ibland jämförs med vad gäller bl.a. välfärdssystem är Kanada med cirka 40 miljoner invånare. Kanada har självständigt slutit avtal med Pfizer/BioNTech och Moderna, två företag med säte i grannlandet USA. Den nationella kanadensiska myndigheten (Health Canada) godkände båda vaccinerna under december 2020 och leverans och vaccinationer påbörjades samma månad. Leveranserna från Pfizer/BioNTech har i stort följt samma mönster som för EU, bl.a. med förseningar i början av 2021. Detta då det tillverkats inom EU och exporterats till Kanada. Under maj 2021 började även Pfizer USA exportera doser, bl.a. till Kanada. Detta då USA:s exportbegränsningar avseende vaccindoser upphörde att gälla i slutet av mars 2021. Pfizer/BioNTechs vaccin har utgjort det volymmässigt största vaccinet med nära två tredjedelar av allt vaccin som levererats till Kanada, där en stor del tillverkats inom EU.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> Government of Canada (2021). *Vaccines for COVID-19: Canada's vaccine supply*. Hämtad 2021-09-29 från [www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevention-risks/covid-19-vaccine-treatment/vaccine-rollout.html](http://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevention-risks/covid-19-vaccine-treatment/vaccine-rollout.html).

Även leveranserna av vaccin från Moderna har initialt kommit från EU och i stort följt samma leveransmönster som för EU. Från maj 2021 har Modernas vaccin även levererats från USA. Kanada har även flera avtal avseende AstraZenecas vaccin. Dels föreligger avtal med Covax, dels har Kanada avtal direkt med AstraZeneca och har godkänt användning av både vaccin som tillverkats direkt av AstraZeneca (UK och USA) såväl som det som tillverkats av Serum Institute of India. Dessutom har Kanada fått låna doser från USA eftersom vaccinet inte är godkänt där. Vad gäller det vaccin som produceras i Indien har leveranserna påverkats av Indiens exportrestriktioner under främst våren 2021. Man har även mottagit drygt 1,9 miljoner doser av AstraZenecas vaccin via Covax under första halvåret 2021. Många provinser har under våren 2021 stoppat användningen av vaccinet för första dos utifrån risken för biverkningar. Kanada har även godkänt vaccin från Janssen som tillverkats i USA. Man har även mottagit leveranser av vaccinet, det har dock inte använts.

## Reflektioner utifrån jämförelsen med andra länder

Går det att genom jämförelse med andra länder dra några slutsatser om att Sverige, genom att i stället sluta egna avtal med företagen, hade kunnat få tillgång till vaccin tidigare än vad som nu skedde genom det EU-gemensamma förhandlingsarbetet.

Israel, USA och UK påbörjade vaccinationen mot covid-19 före Sverige och har också haft en större och tidigare tillgång till vaccin i relation till befolkningens mängd. USA och Israel tillämpade så kallade Emergency Use Authorization (nödgodkännande) och godkände därigenom vaccin för användning tidigare än EU som (med undantag för UK) valde att inte tillämpa någon nödgärd enligt EU-gemensam lagstiftning.<sup>14</sup> UK utnyttjade möjligheten till tillfälligt tillstånd till distribution (ett temporärt godkännande), vilket bl.a. innebär att det företag som innehar marknadsförings- och tillverkningsstillståndet frångår administrativt och civilrättsligt ansvar för läkemedlet.

Liksom UK hade Sverige sannolikt kunnat sluta ett eget avtal med AstraZeneca. Kommissionen slöt avtal med AstraZeneca den 21 augusti 2020 och vaccinet gavs ett villkorat marknadsgodkännande av kom-

---

<sup>14</sup> Även Ungern har tillämpat någon form av nödgodkännanden, men för vaccin som inte hittills godkänts inom EU.

missionen den 29 januari 2021 efter rekommendation av EMA. Det är dock tveksamt om Sverige hade kunnat starta vaccinationen med AstraZeneca tidigare än övriga EU, även om Sverige hade haft ett eget avtal med bolaget. Sverige verkar inom ramen för EU:s regulatoriska process och regelverk och även om Sverige hade slutit avtal som gav tillgång till vaccin tidigare än för övriga EU-länder så hade användandet av detta vaccin reglerats på samma sätt som nu är fallet.

Sverige hade kunnat starta användningen av ett vaccin tidigare än EU, med detta hade som tidigare nämnts förutsatt en nödåtgärd på liknande sätt som i UK, efter ett förfarande enligt 4 kap. 10 § läkemedelslagen (2015:315). Ansökan om ett sådant tillstånd skulle i så fall normalt ha behövt lämnas in av företaget och prövas av LV.

Jämförelsen med USA låter sig knappast göras. USA:s förmåga att avsätta ekonomiska resurser för att på olika sätt understödja delvis inhemsk läkemedelsindustri i utveckling och produktion av vaccin hade knappast varit möjlig att genomföra i Sverige.

En jämförelse med Israel är rimligtvis mer relevant. Det som skiljer Israel från Sverige i detta sammanhang är dels priset som Israel betalat per dos av Pfizer/BioNTechs vaccin, som enligt uppgift är betydligt högre än det som EU betalat. Det finns dock inget som säger att Sverige inte hade varit berett att betala ett motsvarande pris. Men utöver detta har avtalet omfattat tillgängliggörande av hälsodata. Hälsodata, uppgifter om enskildas hälsa, är känsliga personuppgifter för vilka det råder ett högt skyddsvärde. Behandling av sådana uppgifter är som huvudregel förbjuden enligt dataskyddförordningen (GDPR). Ett avtal mellan regeringen och ett vaccinföretag avseende vaccin i utbyte mot uppgifter om medborgarnas hälsa skulle inte vara legalt eller praktiskt möjligt i Sverige.

Kanadas vaccinationsprocess har i stort löpt parallellt med den i EU. För Kanada, vars mRNA-vaccin initialt till stor del tillverkats inom EU, har inte det självständiga avtalstecknandet påskyndat tillgången till vaccin. Inte heller har deltagandet i Covax bidragit till att nämnvärt påskynda tillgången till vaccin.

Det är följaktligen vid en jämförelse med dessa länder svårt att dra slutsatsen att Sverige skulle gynnats tidsmässigt av att inte delta i de EU-gemensamma upphandlingarna.

Slutligen bör påpekas att EU, USA och UK alla gjort omfattande ekonomiska investeringar i vaccinutveckling och vaccintillverkning, vilket bör ha bidragit till möjligheten att tidigt teckna avtal och få

tillgång till vaccin. Sverige som enskild aktör hade inte haft samma möjlighet.

#### 2.1.4 Möjligheten att godkänna och använda andra vaccin än de som godkänts av den Europeiska läkemedelsmyndigheten

De vaccin som upphandlats genom den EU-gemensamma processen har getts ett villkorat marknadsgodkännande av kommissionen efter rekommendation av EMA (se vidare avsnitt 5.6.1 *Process för godkännande av läkemedel*). Detta gäller därmed även för de vaccin som används i Sverige.

Det finns dock fler vaccin än dessa som används globalt, och som kan vara godkända utanför EU, främst vaccin utvecklade i Ryssland och Kina. Sådana vacciner har normalt genomgått WHO:s process för Emergency Use Listing/Prequalification (EUL/PQ). Ett EUL eller PQ utfärdas av WHO först efter det att den nationella regulatoriska myndighet som tillverkaren valt som sin *national regulatory authority of record* har godkänt eller gett tillstånd för vaccinet. För sin bedömning använder WHO den data som lämnats in till den nationella regulatoriska myndigheten. Kvalifikationssystemet har utformats av WHO, främst för att underlätta för FN:s upphandlade organisationer, t.ex. Unicef, och är ett krav för Covax.<sup>15</sup> Det ska också hjälpa länder genom att påskynda de nationella processerna för att få vaccin mot covid-19 godkända av de nationella regulatoriska myndigheterna. EUL är den riskbaserade delen av proceduren och syftar bl.a. till att bedöma lämpligheten i att lista nya hälsoprodukter när det råder hot mot människors hälsa. Syftet är att tillgängliggöra nya hälsoprodukter, vaccin och diagnostik så snabbt som möjligt för att kunna hantera krisen, samtidigt som kriterier för säkerhet, effektivitet och kvalitet upprätthålls. Samtliga covid-19-vaccin har hanterats via EUL-spåret av processen.

Att ett vaccin har ett EUL från WHO innebär inte att det per automatik anses vara godkänt för användande av ett lands regulatoriska myndighet. För Sveriges del krävs det ett godkännande utifrån samma

---

<sup>15</sup> WHO (2020). *Considerations for evaluation of COVID19 vaccines – Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines – Version 25 November 2020.*

[https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine\\_v25\\_112020.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_112020.pdf).

process som för de vaccin som i dagsläget är godkända för användning i Sverige, det vill säga utifrån det EU-gemensamma regelverket.

### 2.1.5 Inköp via andra kanaler än genom EU:s avtal

Utredningen kontaktades under våren 2021 av företag och privatpersoner som informerade om att de kunde förmedla köp av vaccin mot covid-19. I vissa fall var det vaccin som erbjöds inte godkänt för användning inom EU, i andra fall var vaccinet godkänt för användning inom EU men hade inte tillverkats vid godkända produktionsanläggningar. Utredningen informerade då om att de erbjudna vaccinerna inte är godkända för användning inom EU.

Utredningen fördjupade diskussionen med ett par möjliga leverantörer av vaccin från Pfizer/BioNTech. En sammanvägd bedömning av förutsättningarna och villkoren för ett eventuellt avtal i förhållande till den relativt snabbt ökande tillgången på vaccin genom kommissionens avtal gjordes därefter. En faktor i bedömningen var den fara för bedrägerier som lyfts fram från olika aktörer<sup>16</sup> och den grundliga och sannolikt kostsamma och tidskrävande analys som därför hade erfordrats före ett eventuellt avtalsslutande. Utifrån detta var det inte motiverat att gå vidare i processen.

## 2.2 De nationella behoven av vaccin mot covid-19

Hittills under utredningens uppdragstid har fokus från kommissionen och medlemsstaterna primärt varit att säkra avtal med de vaccintillverkare som bedömts ha störst potential att utveckla och tillverka säkra och effektiva vaccin för EU:s befolkning.

Detta har inneburit att kommissionen tecknat avtal som, givet att merparten av vaccinerna rekommenderas av EMA och sedan godkänns av kommissionen, tillförsäkrat EU vaccinvolymer som rent numerärt vida överstiger behoven.

---

<sup>16</sup> Se t.ex. Hopkins, J., Mackrael, K. & Legorano, G. (2021-08-12). *Covid-19 Vaccine Scammers Target Authorities in Dozens of Countries Including Italy and Colombia*. The Wall Street Journal. <https://www.wsj.com/articles/covid-19-vaccine-scammers-target-authorities-in-dozens-of-countries-including-italy-and-colombia-11628760600>.

Därför har avtalen också omfattat villkor som ger EU möjlighet att donera eller vidareförsälja vaccinerna. Redan under våren 2021 har viss donations- och återförsäljningsverksamhet initierats.

Olika medlemsstater har successivt också gjort olika vägval som påverkat efterfrågan på de vaccin som upphandlats. Ett exempel är användningen av vaccinerna från AstraZeneca och Janssen där olika nationella hälsomyndigheter vid olika tidpunkter valt att rekommendera användning för specifika åldersgrupper. Ett annat exempel är att skillnader i vaccinationsvilja mellan medlemsstaterna börjat påverka efterfrågan på de upphandlade doserna runt halvårsskiftet 2021 och framåt. Samtidigt har nya omfattande avtal slutits med Pfizer/BioNTech och Moderna avseende leveranser under främst 2022 och 2023 av uppdaterade mRNA-vaccin.

Regeringen gav i juni 2021 Fohm i uppdrag att bedöma, motivera och redovisa kommande behov av vaccin mot covid-19 i Sverige.<sup>17</sup> Fohm bör enligt uppdraget redovisa olika scenarier för behoven. Scenarierna ska baseras på antaganden om hur länge vaccinationen ger skydd, smittspridning, hur nya virusvarianter påverkar behovet av vaccin samt vilka grupper i befolkningen som kan behöva vaccineras. Redovisningen ska också bl.a. omfatta en bedömning av behov utifrån olika typer av vaccin och tillverkningsteknologier. Fullständiga rapporter ska lämnas kvartalsvis till regeringen fr.o.m. 1 oktober 2021 t.o.m. 2023. Begränsade rapporter har även lämnats i juni och i augusti 2021.

I rapporten från Fohm från den 1 oktober 2021 beskrivs vaccinationsarbetet som indelat i fyra steg.<sup>18</sup>

- Det första steget benämns massvaccination och avslutas under hösten 2021 när alla i befolkningen från 12 år erbjudits vaccination. Målet med detta steg är att nå så hög vaccinationstäckning som möjligt i samtliga åldersgrupper.
- Det andra steget har inletts under hösten 2021. Här konstateras att det behöver finnas en fortsatt tillgänglighet till vaccinationer för att nå de i befolkningen som av olika skäl inte vaccinerats under steg ett. Ett speciellt fokus ska ligga på grupper och geografiska områden med låg vaccinationstäckning där riktade insatser för att erbjuda vaccination behövs. Det har också blivit aktuellt med en

<sup>17</sup> Regeringsbeslut 2021-06-03, dnr S2021/04816 (delvis).

<sup>18</sup> Folkhälsomyndigheten (2021-10-01), dnr 02570-2021. *Folkhälsomyndighetens återrapportering av regeringsuppdrag – Delredovisning att bedöma och redovisa kommande behov av vaccin mot covid-19.*

extra vaccindos för personer med nedsatt immunförsvar och en påfyllnadsdos för personer som bor i särskilt boende (SÄBO), personer som har hemtjänst och hemsjukvård samt personer över 80 år. En påfyllnadsdos för att upprätthålla ett bra skydd hos andra grupper i befolkningen med hög risk för allvarlig sjukdom kan också bli aktuell.

- Ett tredje steg blir aktuellt under 2022 då eventuellt större grupper i befolkningen behöver en påfyllnadsdos av ett vaccin. Enligt rapporten är det oklart hur omfattande behovet av en sådan vaccination blir.
- Som steg fyra behöver ett långsiktigt vaccinationsprogram för covid-19 utredas inför ett eventuellt införande.

Fohm gör i rapporten bedömningen att ett eller två mRNA-vaccin, rimligen de från Pfizer/BioNTech och Moderna, kommer att utgöra basen för vaccinationsarbetet i Sverige under de närmaste åren. Myn-digheten lyfter också fram att ett adjuvanterat proteinbaserat vaccin är ett viktigt komplement till mRNA-vaccin om dessa av något skäl inte kan användas. Det poängteras att denna typ av vaccin dessutom är ett bra alternativ för särskilda grupper, t.ex. immunsupprimerade individer, då den har en förmåga att ge ett starkt immunsvaret även hos personer med nedsatt immunförsvar. Vidare bedöms att ett inaktiverat helvirusvaccin på sikt kan bli användbart, men att det vid rapportens inlämnande saknas effektivitetsdata för denna vaccintyp. Vidare anges att ett fortsatt användande av vektorvaccin i nuläget inte bedöms som aktuell.

Av de vaccintyper som i rapporten lyfts fram som särskilt viktiga, mRNA-vaccin och adjuvanterat proteinbaserat vaccin, är det enbart mRNA-vacciner som både är godkända för användning av kommissionen och har tagits i bruk per den 31 december 2021. Vad gäller proteinbaserade vaccin med adjuvans har kommissionen slutit avtal med Novavax och Sanofi/GSK. Vaccinet från Novavax godkändes av kommissionen i december 2021 och leveranserna beräknas påbörjas i början av 2022. Vaccinkandidaten från Sanofi/Pasteur utvärderas inom ramen för en löpande granskning. I november 2021 slöts även avtal med Valneva avseende ett adjuvanterat inaktiverat helvirusvaccin och den löpande granskningen påbörjades i början av december 2021. Även om effektivitetsdata för närvarande saknas för detta



vaccin är vaccintypen etablerad sedan länge och används för framställning av andra vacciner med goda säkerhetsdata. Dessutom finns en mycket begränsad grupp personer med allergi mot ett ämne, PEG/Polysorbat, som finns i de flesta vacciner. Vaccinet från Valneva är det enda PEG-fria alternativet bland de hittills för EU aktuella vaccinen.

Mot bakgrund av att den större delen av Sveriges befolkning har avslutat sin grundvaccination under andra eller tredje kvartalet 2021 beräknar Fohm i rapporten att det eventuella behovet av påfyllnadsdoser för det stora flertalet i befolkningen inte inträder förrän tidigast under 2022. Samtidigt går det dock inte att helt utesluta risken för uppkomst av en virusvariant som kräver en snabbt genomförd ny vaccinationsinsats. Hur många påfyllnadsdoser det kan behövas för att upprätthålla gott skydd mot covid-19 på längre sikt är för närvarande enligt myndigheten inte möjligt att förutse. Detta beror på epidemiologin och hur effektiva vacciner visar sig vara på lång sikt. Det bedöms heller inte möjligt att utrota viruset SARS-CoV-2. Det bedöms inte heller möjligt att eliminera viruset vilket bl.a. skulle kräva en nästan fullständig vaccinationstäckning i befolkningen.

Rapporten innehåller inga kvantifierade beräkningar av behovet av vaccin under 2022 eller följande år.

Regeringen har även gett Fohm i uppdrag att, utifrån det nationella behovet av vaccin mot covid-19, löpande bedöma och redovisa förväntat och faktiskt överskott av vaccin mot covid-19 i Sverige till och med utgången av 2023.<sup>19</sup> Förväntat överskott ska enligt uppdraget bedömas som skillnaden mellan bedömt nationellt behov och förväntade leveranser utifrån ingångna avtal med vaccintillverkare. Uppdraget ska redovisas veckovis till Regeringskansliet (Socialdepartementet) från oktober 2021 till utgången av 2023. Då redovisningen enligt uppdraget ska göras muntligt har inte utredningen kunnat ta del av Fohms bedömningar.

Utifrån detta bör det kunna konstateras att de nationella behoven av vaccin mot covid-19 per den 31 december 2021 inte kan ses som fullständigt täckta om detta definieras som att det finns minst ett godkänt och levererat vaccin från respektive teknologisk plattform.

Vad gäller adenovirusvektorvaccin finns för närvarande två godkända vacciner inom EU. Även om inget av dessa för närvarande används

---

<sup>19</sup> Regeringsbeslut 2021-09-23, S2021/06576 (delvis).

i Sverige så bör det, om behovet i framtiden återigen uppstår, vara möjligt att åter få tillgång till vaccin från denna plattform.

De avtal som kommissionen slutit om mRNA-vaccin med Pfizer/BioNTech och Moderna är omfattande och tillförsäkrar Sverige en stor volym av mRNA-vaccin under kommande år. Det nationella behovet av mRNA-vaccin bör därmed kunna ses som täckt givet nu kända förutsättningar under den tidsperiod som de befintliga leveransavtalen sträcker sig. I Fohms rapport lyfts också mRNA-vaccin fram som den vaccintyp som kommer att utgöra basen i vaccinationsarbetet framöver.

Däremot är det nationella behovet per den 31 december 2021 inte täckt avseende proteinbaserade vaccin med adjuvans om tillgång definieras som att det föreligger minst ett godkänt och levererat vaccin. Kommissionen har avtal med två företag avseende proteinbaserade vaccin med adjuvans. Ett av dessa har i december 2021 beviljats ett villkorat marknadsgodkännande av kommissionen medan det andra är under löpande granskning av EMA. Sannolikheten för att Sverige får tillgång till ett proteinbaserat vaccin med adjuvans i början av 2022, när leveranserna enligt avtalen ska påbörjas, bedöms utifrån detta som hög. Utifrån detta bör man ändå kunna utgå från att de nationella behoven avseende proteinbaserade vaccin med adjuvans är täckta under den tidsperiod som de befintliga leveransavtalen sträcker sig.

Vad gäller inaktiverade helvirusvaccin med adjuvans har kommissionen avtal med en tillverkare om ett sådant vaccin. För denna vaccinkandidat påbörjade EMA den löpande granskningen i början av december 2021. Det går därför inte att dra slutsatsen att det nationella behovet är täckt för vaccin från denna teknologiska plattform. Eftersom Fohm i sin rapport lyfter fram att vaccintypen som sådan är etablerad sedan länge och att vaccinet på sikt kan vara användbart bör det ses som angeläget att fortsätta arbetet med att få tillgång till vaccin av denna typ, även om det i nuläget inte är avgörande för ett genomförande av vaccinationsinsatsen.

## 2.3 Utredningens bedömning

**Utredningens bedömning:** De nationella behoven av vaccin mot covid-19 bedöms som i huvudsak täckta under den tidsperiod som de befintliga EU-gemensamma leveransavtalen sträcker sig. Sverige bör tills vidare delta i EU:s gemensamma upphandlingar för att fortsatt säkra tillgången till vaccin mot covid-19. Regeringen bör ta ställning till den långsiktiga framtida organisationen av det svenska deltagandet i kommissionens arbete med avtal om vaccin mot covid-19 efter det att utredningen avslutat sitt uppdrag i juni 2023.

Utredningen har i avsnitt 2.1 *Förutsättningar för tillgång till vaccin mot covid-19* belyst ett antal perspektiv på det hypotetiska vägvalet att Sverige självständigt skulle ha förhandlat och slutit avtal med vaccinproducerande företag, vilket var den handlingsväg som förelåg när utredningsdirektiven beslutades.

Utifrån denna genomgång görs bedömningen 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.

Med de avtal som föreligger och utifrån de rapporter som Fohm hittills redovisat avseende de nationella behoven (se avsnitt 2.2 *De nationella behoven av vaccin mot covid-19*) är det utredningens bedömning att de nationella behoven av vaccin mot covid-19 i huvudsak kan ses som täckta under den tidshorisont som kan överblickas utifrån utredningens initiala uppdragstid. Detta under förutsättning att den inte tidigare använda mRNA-teknologin även långsiktigt kan utgöra basteknologin för vaccinproduktionen, vilket inte är känt i nuläget. Det kan dock samtidigt konstateras att pandemin inte är över och att det i dagsläget är svårt att förutse den nationella såväl som globala utvecklingen. Hur många påfyllnadsdoser som kan behövas för att upprätthålla skyddet på längre sikt är för närvarande inte möjligt att förutse, detta beror på epidemiologin och hur effektiva vaccinerna visar sig vara på längre sikt. Behovet av mRNA-vaccin bör dock sannolikt kunna ses som täckt under den tidsperiod de befintliga leveransav-

talen sträcker sig. Detsamma gäller proteinbaserat vaccin med adjuvans, förutsatt att det av kommissionen nyligen godkända vaccinet levereras i enlighet med avtalet.

Utredningens bedömning är att Sverige tills vidare bör delta i EU:s gemensamma upphandlingar för att säkra tillgången till vaccin mot covid-19. Regeringen har också genom att förlänga utredningens uppdragstid tagit ställning till att denna handlingsväg ligger fast under ytterligare en tid. När pandemin i framtiden bedöms vara över bör Sverige och andra EU-länder avgöra om det skulle vara mer effektivt att upphandla och köpa vaccin på annat sätt. Erfarenheten talar dock för ett fortsatt samarbete på EU-nivå för att säkerställa tidig och jämlik tillgång till vaccin. Det är angeläget att förberedelserna för detta påbörjas i god tid både nationellt och inom ramen för EU-samarbetet för att säkerställa en långsiktigt god tillgång till effektiva och säkra vaccin till en rimlig kostnad. Erfarenheten av ojämlig tillgång och stängda gränser för skyddsutrustning och tester under 2020 torde ha varit ett tungt vägande argument för EU-gemensam upphandling av vaccin mot covid-19.

Samtidigt behöver lärdomar dras från genomförandet och administrationen av avtalsarbetet. Dels från kommissionens sida men även inom och mellan de enskilda medlemsstaterna och i förhållandet till tredje land, t.ex. länderna inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (ESS). Ett exempel på detta är utformningen av särskilt de initiala avtalen. Dessa avtal reglerade leveransvolymerna från företagen per kvartal. På en övergripande nivå kan detta förefalla vara en lämplig detaljeringsgrad för en produkt som ännu inte finns på marknaden och där produktionskapaciteten ännu är under uppbyggnad. Samtidigt kan det konstateras att detta medfört stora utmaningar på nationell nivå när en massvaccination ska planeras och genomföras. Leveransbeskeden har kommit i ett sent skede från företagen och de levererade volymerna har varierat stort från vecka till vecka inom ett kvartal. Detta har i sin tur inneburit att lokaler, utrustning och personal inte kunnat utnyttjas effektivt och med god framförhållning inom genomförandeorganisationen. Detta är också något som beaktats i senare avtal där leveransvolymerna regleras på månadsbasis och där det finns ekonomiska incitament för företagen att upprätthålla avtalade leveransscheman.

Regeringen har även gett denna utredning i uppdrag att, i den mån det bedöms lämpligt, föra dialog med Utredningen om hälso- och sjuk-

vårdens beredskap (S 2018:09). Den utredningen gör bl.a. bedömningen i sitt andra delbetänkande att EU-gemensamma upphandlingar som genomförs som förberedande åtgärder inför kriser kan vara ett effektivt verktyg liksom gemensamma upphandlingar av nya produkter som blir aktuella under en kris som till exempel ett vaccin mot en ny smitta.<sup>20</sup> Denna utredning delar den bedömningen men konstaterar samtidigt att JPA-instrumentet inte använts vid upphandlingen av vaccin mot covid-19, men att bedömningen bör kunna gälla såväl när JPA som den nu föreliggande processen för upphandling av vaccin mot covid-19 tillämpas.

Det föreligger även initiativ på EU-nivå med syfte att långsiktigt stärka EU:s förmåga att bemöta framtida hälsohot. Här kan särskilt nämnas kommissionens initiativ till att inrätta en ny EU-myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser, The Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA)<sup>21</sup>. Syftet är att stärka EU:s beredskap vid gränsöverskridande hälsohot och förbättra EU:s kapacitet att hantera hälsokriser. Myndigheten jämförs även med motsvarigheten i USA, BARDA<sup>22</sup>.

I september 2021 presenterade kommissionen ett meddelande om etablerandet av HERA, samt förslag till förordning<sup>23</sup> om ett ramverk för åtgärder för att säkerställa tillgången till krisrelevanta medicinska motåtgärder i händelse av en hälsokris på unionsnivå. Kommissionen beslutade även att inrätta HERA som en funktion inom kommissionen med avsikten att HERA ska vara operativt redan i början av 2022.<sup>24</sup> Förslaget har remitterats av Regeringskansliet (Socialdepartementet) till ett antal myndigheter och organisationer, bl.a. Fohm och LV.

I avvaktan på inrättandet av HERA lanserade kommissionen i februari 2021 initiativet HERA Incubator som bl.a. omfattar satsningar på forskning och produktion kopplat till vaccin mot covid-19.

<sup>20</sup> SOU 2021:19 *En stärkt försörjningsberedskap för hälso- och sjukvården*. Del 2, s. 762.

<sup>21</sup> Kommissionens beslut av den 16 september 2021 om inrättande av myndigheten för beredskap och insatser vid hälsokriser, EUT C 393 I, 29.9.2021, s. 3–8. Se också Kommissionens meddelande, COM(2021) 576 final av den 16 september 2021: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness\\_response/docs/hera\\_2021\\_comm\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness_response/docs/hera_2021_comm_en.pdf).

<sup>22</sup> U.S. Department of Health & Human Services (2021). *BARDA*. [MedicalCountermeasures.gov](https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/).

<sup>23</sup> Proposal for a Council Regulation on a framework of measures for ensuring the supply of crisis-relevant medical countermeasures in the event of a public health emergency at Union level. COM (2021) 577 final av den 16 september 2021. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness\\_response/docs/hera\\_2021\\_propcouncnreg\\_medical-countermeasures\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness_response/docs/hera_2021_propcouncnreg_medical-countermeasures_en.pdf).

<sup>24</sup> COM(2021) 576 final av den 16 september 2021, s. 2.

En annan del av kommissionens förslag på området är en ny förordning<sup>25</sup> som föreslås ersätta det nuvarande EU-gemensamma regelverket om gränsöverskridande hot (Hälsohotsakten) och utvidga tillämpningsområdet, bl.a. för gemensamma upphandlingsförfaranden.

Utredningens bedömning är att Sverige bör understödja och även ta en aktiv roll i dessa processer. Det är inte osannolikt att om en europeisk funktion motsvarande BARDA hade funnits när pandemin bröt ut hade det kunnat underlätta och kanske även påskynda processerna inom EU för att få tillgång till vaccin.

Utredningen vill oavsett ställningstagandet till HERA lyfta fram vikten av att utnyttja möjligheten att lära av det arbete som bedrivits, både för Sverige och för EU. När arbetet med de gemensamma EU-upphandlingarna initierades fanns begränsade erfarenheter av gemensamma upphandlingar att bygga på. Strukturer och processer har fått utvecklas parallellt. Inblandade aktörer har behövt utveckla både interna och gemensamma beslutsprocesser och arbetsmetoder. Oavsett inom vilket område som framtida hälsokriser uppstår finns det rimligtvis lärdomar att dra från utredningens erfarenheter. Det är också angeläget för Sverige att verka för att processer för uppföljning och lärande initieras, både ur ett svenskt och ett EU-gemensamt perspektiv. Kommissionen presenterade den 15 juni 2021 meddelandet *De första lärdomarna från covid-19 pandemin*.<sup>26</sup> Meddelandet utgör ett svar på en begäran från Europeiska rådet om en rapport om vilka lärdomar som hittills dragit och vilka steg som bör tas framöver. Även i detta meddelande poängteras vikten av att dra lärdomar av gjorda erfarenheter och att utveckla effektivare och mer resilienta strukturer för framtiden.

---

<sup>25</sup> Förslag till Europaparlamentets och rådets förordning om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 1082/2013/EU, COM(2020) 727 final av den 11 november 2020.

<sup>26</sup> 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.

### 3 Frågor med koppling till forskning och uppföljning

I utredningsdirektiven anges att samordnaren i samverkan med regionerna ska undersöka möjligheterna att få kliniska prövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige.

Kliniska läkemedelsprövningar kan antingen genomföras av företagen själva som en del av läkemedelsutvecklingen och kan då delas upp i prövningar före respektive efter regulatoriskt godkännande. Prövningar kan även utgå från vetenskapliga frågeställningar och initieras och genomföras inom ramen för forskningsstudier. Dessa studier genomförs oftast efter godkännande och kan t.ex. avse jämförelser av olika läkemedel eller för nya indikationer. Oavsett syftet med studien styrs de av samma regelverk på såväl svensk som EU-gemensam nivå. För att genomföra en klinisk läkemedelsprövning krävs tillstånd från såväl Läkemedelsverket (LV) som Etikprövningsmyndigheten. I vissa fall behövs även godkännande från Regionalt biobankscentrum.

Det kan konstateras att de stora studier som legat till grund för godkännande av de vaccin mot covid-19 som används inom EU har genomförts i länder med en stor population och omfattande smittspridning.<sup>1</sup> Sedan en tid tillbaka, i ett läge när det finns godkända vaccin i användning i Sverige och i EU, är det inte heller längre vare sig möjligt – utifrån en hög vaccinationsgrad – eller etiskt försvarbart att genomföra placebokontrollerade studier för eventuella nya vaccinkandidater som ska genomgå fas III-studier.

Det var däremot under en längre tid fortsatt möjligt att genomföra andra typer av fas III-studier i Sverige, t.ex. pediatrika studier. Här har utredningen bl.a. bidragit med att förmedla kontakt mellan en vaccinutvecklare och en region för vidare diskussioner mellan par-

---

<sup>1</sup> Den fas III-studie som låg till grund för ansökan om godkännande av Pfizer/BioNTechs vaccin genomfördes t.ex. på omkring 150 platser i sex länder: USA, Tyskland, Turkiet, Sydafrika, Brasilien och Argentina.

terna. Även pediatrika studier för barn fyllda tolv år har dock under hösten 2021 blivit svåra att genomföra, då vaccination av barn fyllda tolv år påbörjats med godkänt vaccin.

Inom ramen för kommissionens initiativ HERA Incubator har nätverket *Vaccelerate*<sup>2</sup> inrättats. Nätverket ska bland annat utgöra en samlad ingång för alla aktörer involverade i utvecklingen av vaccin mot covid-19 och ska underlätta genomförandet av kliniska prövningar av vaccin mot covid-19. I Sverige är Karolinska Institutet (KI) och Karolinska Universitetssjukhuset kontaktpunkt för nätverket. Sveriges vaccinsamordnare är medlem av *Vaccelerates Stakeholder Working Group* tillsammans med sin spanska motsvarighet.

Vikten av att Sverige ligger i framkant i dessa frågor belyses även i regeringens Nationella strategi för life science. Där lyfter regeringen fram åtta särskilt prioriterade områden att arbeta vidare med. Av särskild relevans här är arbetet inom områdena Nyttiggörande av hälso- och vårddata för forskning och innovation samt Integrering av forskning och innovation i vården.<sup>3</sup>

Det bör i sammanhanget också nämnas att Folkhälsomyndigheten (Fohm) bevakar utvecklingen rörande vaccin och vaccination mot covid-19 i en rad sammanhang. Myndigheten har regelbundna kontakter med motsvarande myndigheter i andra länder, speciellt USA (CDC/ASIP), Tyskland (STIKO), Storbritannien (PHE, JCVI) och de nordiska länderna. Vidare medverkar Fohm vid möten på EU-nivå med hälsosäkerhetskommittén (HSC), EU:s smittskyddsmyndighet (ECDC) och EU:s läkemedelsmyndighet (EMA). Myndigheten samverkar också med Världshälsoorganisationen (WHO). Via dessa organisationer får myndigheten uppdaterad information, översikter och expertgenomgångar samt förslag till prioriteringar och handläggning. Myndigheten bidrar även med underlag från arbetet i Sverige med dessa frågor. Det finns således ett etablerat system för global kunskapsöverföring inom området.

Även LV har i uppdrag att följa upp effekt och säkerhet avseende vacciner och är en forskande myndighet. LV har nära samverkan med bl.a. Fohm och Socialstyrelsen avseende hälsodata och samverkar även inom EU på samma område. Myndigheten fick i november 2020 ett regeringsuppdrag om fördjupad säkerhetsuppföljning av vacciner

<sup>2</sup> <https://vaccelerate.eu/index.html>.

<sup>3</sup> Regeringen (2019). *En nationell strategi för life science*, se särskilt kap. 2 och 4. [www.regeringen.se/4aac74/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/en-nationell-strategi-for-life-science.pdf](http://www.regeringen.se/4aac74/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/en-nationell-strategi-for-life-science.pdf).



mot sjukdomen covid-19.<sup>4</sup> Ett stort antal uppföljningsfrågeställningar är även utlagda på företag och oberoende forskare genom EMA och kommissionen. Myndigheten deltar även i regelbundna möten med EMA vars operativa arbete utförs gemensamt av medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter, liksom i möten inom European medicines regulatory network (EMRN) som leds av EMA och där kommissionen deltar. Myndigheten ingår även i andra relevanta fora för sektorsansvaret som kommissionen leder. LV deltar även i globala nätverk som International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). ICMRA utbyter information och bevakar pandemins skeenden utifrån regulatoriska aspekter.

### 3.1 Redovisning av det arbete som bedrivits

Inledningsvis förde utredningen dialog med ett antal aktörer avseende möjligheten att förlägga så kallade plattformstudier till Sverige. Detta hade inneburit en möjlighet för de deltagande företagen att utifrån ett gemensamt studieprotokoll genomföra främst fas III-studier i Sverige. Infrastrukturen för studierna skulle i så fall tillhandahållas av en CRO (Contract Research Organization) med erfarenhet från liknande upplägg. Utredningen bjöd in till två möten för att diskutera intresset, med deltagande från företag, berörda myndigheter, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) och Kliniska studier Sverige<sup>5</sup>. Det fanns även intresse från bl.a. Storbritannien för att samverka kring detta. När smittspridningen åter tog fart efter sommaren 2020 stod det dock klart att fördelarna för företagen att förlägga sina fas III-studier till andra länder med större populationer och hög smittspridning övervägde.

Under de samtal och dialogmöten som utredningen höll under hösten 2020 lyfte ett antal aktörer fram den strategiska vikten av att kunna säkerställa uppföljning och forskning av hög kvalitet kopplat till vaccin mot covid-19 utifrån olika behov. Detta kunde avse såväl grundvetenskaplig som klinisk forskning, den uppföljning som vård- och omsorgsgivare har behov av att genomföra samt den uppföljning

---

<sup>4</sup> Regeringsbeslut 2020-11-19, dnr S2020/08531 (delvis).

<sup>5</sup> Kliniska Studier Sverige är ett samarbete mellan landet sex samverkansregioner som finansieras och stöds av Vetenskapsrådet. Samarbetet går ut på att stärka förutsättningarna för att bedriva kliniska studier.

som myndigheter genomför utifrån sina respektive uppdrag och ansvarsområden.

Utredningen tog därför i november 2020 initiativ till ett möte för att bidra till att ge en samlad bild av möjligheter, behov och hinder kopplat till uppföljning och stöd till forskning som planeras av berörda myndigheter samt ett antal regioner i relation till vaccin och vaccinering mot covid-19. Vid mötet deltog företrädare för LV, Fohm, Socialstyrelsen, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), E-hälsomyndigheten, Vetenskapsrådet/Kliniska studier Sverige, smittskyddsläkarna, SKR samt regionerna Skåne, Stockholm och Västra Götaland. Dessutom deltog företrädare för Social-, Utbildnings- och Näringsdepartementen.

Vid mötet presenterade samtliga deltagande aktörer den uppföljning och de studier som planerades inom eller med stöd av respektive organisation. Deltagarna presenterade också tankar om vad som skulle vara önskvärt att genomföra och vilka förutsättningar som behöver finnas på plats vad gäller t.ex. samarbeten, ändringar av regelverk och prioritering av resurser. Dessutom presenterades och diskuterades motsvarande initiativ inom EU och WHO. Vidare presenterades och diskuterades tre exempel på möjligheter kopplat till att samla in ytterligare data i samband med vaccinationstillfället:

- Randomiserade klusterstudier utifrån metodologiska erfarenheter från bl.a. Uppsala Clinical Research Center för att studera och jämföra de olika vacciner. Metoden kan bidra till att ge ökad beräkningsmässig kvalitet i de studier som baseras på datamaterialet.
- Utvidgad provtagning för att samla in immunologiska ”fingerprints” från de som vaccineras, främst genom utvidgning av befintliga pågående studier.
- Möjligheten att använda appar för t.ex. egenrapportering efter vaccination.

Efter mötet fortsatte utredningen dialogen med de deltagande aktörerna men även med andra aktörer. De diskussioner som fördes på mötet och efterföljande dialoger har därefter återkommit i flera processer och initiativ.

Den 7 december 2020 meddelade Knut och Alice Wallenbergs stiftelse att den anslagit 40 miljoner kronor för forskning om covid-19-vaccinens effektivitet och effekter. Till exempel kunde programmet

adressera frågor om molekylära och immunologiska effekter av vacciner, även inom olika undergrupper i befolkningen, och utforska möjliga oönskade sidoeffekter. SciLifeLab fick uppdraget att administrera utlysningen och den 15 februari 2021 meddelades de tio projekt som tilldelats medel, sammanlagt 53 miljoner kronor.

I regeringens proposition *Extra ändringsbudget för 2021 – Stöd till företag, medel för vaccinering och andra åtgärder med anledning av coronaviruset* föreslogs den 12 januari 2021 en satsning på 100 miljoner kronor för uppföljningsstudier av covid-19-vacciner.<sup>6</sup> Medlen disponeras av Vetenskapsrådet (VR) och i uppdraget till VR angavs bl.a. att uppföljning av vaccinernas effekter genom s.k. fas IV-studier bedöms som särskilt angeläget. Vidare angavs att studier kan finansieras som beaktar de kunskapsbehov som identifieras av regioner och kommuner samt relevanta myndigheter såsom LV och TLV. Även studier av mer grundvetenskaplig karaktär, t.ex. uppföljning av immunologiskt svar på vacciner, kan vara aktuella för finansiering. Dessutom angavs att VR ska beakta den satsning på covid-19-relaterad forskning som Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse nyligen lanserat i samarbete med SciLifeLab så att satsningarna kompletterar varandra. Den 14 juni 2021 meddelade VR beslut om bidrag. Sex ansökningar beviljades bidrag om sammanlagt 100 miljoner kronor. Bland annat beviljades stöd till KI för att bygga upp en nationell forskningsplattform som blir Sveriges del i Vaccelerate.

Medlemmar i utredningens vetenskapliga referensgrupp uppmärksammade utredningen på att det rådde en osäkerhet bland främst grundvetenskapligt inriktade forskare kring huruvida det krävdes tillstånd från LV för läkemedelsprövningar för alla typer av studier kopplat till uppföljning av vaccination mot covid-19. Grundvetenskapligt inriktade forskare inom t.ex. virologi och immunologi som skulle kunna vara aktuella för att beviljas medel från ovan beskrivna satsningar har inte alltid tidigare erfarenhet av detta regelverk. Regelverket innebär att forskningsstudier, som genomförs för att studera effekt eller säkerhet av godkända covid-19-vaccin, enligt regelverkets definitioner är tillståndspliktiga läkemedelsprövningar om de omfattar provtagningar/diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer utöver de som ingår i klinisk praxis efter en vaccination. Detta gäller även om vaccinationen sker utanför prövningen och om interventionen begränsas till att följa försökspersonernas immunsva

---

<sup>6</sup> Prop. 2020/21:77, bet. 2020/21:FiU40, rskr. 2020/21:177.

genom t.ex. blodprovstagning utifrån en forskningsfrågeställning. Utredningen tog utifrån denna frågeställning kontakt med ett antal aktörer i syfte att bidra till att informationen om detta nådde ut och tydliggjordes.<sup>7</sup>

Utredningen har även vid flera tillfällen inbjudits att delta vid möten i den grupp som tillsatts inom SKR bestående av tjänstemän vid SKR och ett antal regionalt forskningsansvariga för att diskutera forskning och uppföljning av vaccination mot covid-19. Gruppen har bl.a. utgjort SKR:s kontaktpunkt för diskussioner med VR och Kliniska studier Sverige inför ovan nämnda utlysning. Utredningen har även tillsammans med LV deltagit i möten med gruppen för att diskutera frågor kopplat specifikt till regelverket om tillstånd för läkemedelsprövning.

Det är inte möjligt för utredningen att bedöma om lagkrav på tillstånd för läkemedelsprövningar har eller framgent kommer att påverka vilka projekt som bedrivs i Sverige. Ett hinder som påtalats är bristande subvention av avgifter som LV åläggs att ta ut när akademien söker vetenskaplig rådgivning och godkännande av klinisk prövning. Avgiftsbefrielse för akademien fanns fram till den 1 mars 2019 då LV ändrade sin praxis om avgiftsbefrielse för icke kommersiella aktörer vid vetenskaplig rådgivning och vid ansökningar om klinisk prövning. Det är utredningens syn att en fortsatt dialog bör ske om såväl avgifter som tillämpningen av regelverket för akademiska forskare och plattformar som Vaccelerate, både i Sverige och relaterat till övriga EU. I sammanhanget bör även den forskningsplattform vid KI som utgör Sveriges del av EU:s plattform Vaccelerate kunna utgöra en resurs.

### 3.2 Om nyttiggörande av hälsodata

Utredningen lyfte i sin första delrapport fram att Sverige bör ha goda förutsättningar för att skapa en lärande miljö och utgöra en testbädd för en patientcentrerad uppföljning av vaccineringen mot covid-19, med utgångspunkt i god tillgång till registerdata av hög kvalitet och med användning av digitala lösningar. Även Lif, branschorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige, har i en skrivelse

---

<sup>7</sup> Läkemedelsverket (2021-03-02). *Uppföljningsstudier efter covid-19-vaccinering*. [www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-formanniskor/uppfoljningsstudier-efter-covid-19-vaccinering](http://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-formanniskor/uppfoljningsstudier-efter-covid-19-vaccinering).

se<sup>8</sup> till utredningen framhållit vikten av att företagen ges goda möjligheter att genomföra kliniska prövningar och andra vetenskapliga studier av vaccinerna i Sverige och att det bör ske med utgångspunkt i den starka svenska positionen inom hälsodataområdet.

En förutsättning för detta är tillgång till data om vaccinationen mot covid-19 från det Nationella vaccinationsregistret (NVR), ett hälsodataregister som används för att följa upp effekten av nationella vaccinationsprogram samt covid-19-vaccinationer. Alla vaccinationer inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn, samt covid-19-vaccinationer, ska rapporteras till NVR av den vårdgivare som ansvarat för vaccinationen. Vilka uppgifter som ska rapporteras regleras i lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram m.m. Det är Fohm som ansvarar för registret.

Lagen ändrades den 1 januari 2021 till att omfatta även vaccinationer mot covid-19, vilket bl.a. möjliggör uppföljning av dessa vaccinationer.

Under beredningen av lagen lyfte Lif bl.a. fram den nationella standard för R-RCT (registerbaserade randomiserade kliniska studier) som Kliniska Studier Sverige utarbetat. En svensk möjlighet till R-RCT baserat på Nationella vaccinationsregistret skulle vara unikt i ett internationellt perspektiv, menade Lif.

I samma remissvar skrev Lif:

De föreslagna ändringarna ger information om exponeringen för vaccinet men ingen information om utfallen i form av eventuella biverkningar och eventuellt insjuknande. Dessa uppgifter finns inte heller lätt tillgängliga i andra register eller från hälso- och sjukvården. Vissa av utfallen kommer inte heller att kunna fångas i hälso- och sjukvården eftersom vaccinerade personer som regel inte kommer att söka vård för lindriga symptom vid insjuknande i covid-19 eller för lindriga biverkningar. De remitterade förslaget behöver därför kompletteras med åtgärder för att säkerställa insamling av nödvändiga utfallsmått i andra register och datakällor samt möjlighet att samköra vaccinationsregistret med dessa datakällor.<sup>9</sup>

Lif anförde också behov av justeringar i sekretessregelverket (som inte omfattades av remissen) eftersom det i dagsläget kan vara svårt för läkemedelsbolagen att få ta del av uppgifter om enskilda vacciner på

<sup>8</sup> Skrivelse från Lif 2020-09-08, *Inspel med anledning av utredningens uppdrag att i samverkan med regionerna undersöka möjligheterna att få kliniska prövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige.*

<sup>9</sup> Lif (2020-10-07). Remissvar – *Utkast till lagrådsremiss Uppföljning av vaccinationer mot covid-19.* [www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2020/remissvar-vaccinregister-20201006.pdf](http://www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2020/remissvar-vaccinregister-20201006.pdf).

grund av absolut sekretess. Detta mot bakgrund av att läkemedelsbolagens möjligheter att följa upp bl.a. försäljningen av sina produkter genom myndighetsregistren har försämrats sedan 2019. Frågan är nu under utredning.<sup>10</sup>

Inspektionen för vård och omsorg (IVO) framförde i sitt svar på lagrådsremissen att aktuella uppgifter är viktiga ur ett patientsäkerhetsperspektiv varför det finns ett behov för IVO att få tillgång till uppgifterna.<sup>11</sup>

LV behöver få tillgång till uppgifter ur NVR för att kunna handlägga inkommande biverkningsrapporter enligt sitt uppdrag. Uppgifterna omfattas normalt av sekretess, varför myndigheten hemställde hos regeringen om en sekretessbrytande bestämmelse. Regeringen beslutade därefter en förordning för att möjliggöra för uppgiftsöverföringen. Förordningen är dock tillfällig och gäller endast uppgifter om covid-19.<sup>12</sup>

NVR är ett exempel på att en enskild datakälla avseende hälsodata sällan kan nyttiggöras i ett isolat utan behöver kopplas och justeras mot andra registerdata för att besvara en vetenskaplig eller folkhälso-relaterad fråga. För forskningsändamål är detta oftast okomplicerat då dessa data kan begäras ut i forskningssyfte. Däremot kan det vara svårare för myndigheter eller andra offentliga aktörer med uppdrag som inte faller inom ramen för vaccinationsregistrets specifika ändamål att få tillgång till dessa data.

Som ett exempel på tidskritiska behov kan nämnas regionernas ansvar att genomföra vaccinationer med jämlik tillgång och god täckningsgrad. Att följa upp och löpande anpassa vaccinationsprogram baserat på täckningsgrad inte bara baserat på ålder, kön och geografi utan även socioekonomiska faktorer ställer krav på realtidstillgång på data från NVR.

Det kan konstateras att det i många fall går att hämta in den data som behövs, men att dessa data kan behöva hämtas in från flera olika aktörer i vårdkedjan, trots att dessa data kan finnas nationellt tillgängliga. Som LV skriver i sin hemställan<sup>13</sup> kan det vara så att ändamålet för vilket uppgifterna behövs inte ryms inom ramen för ändamålet för

<sup>10</sup> Ändamålsenligt utlämnande av läkemedelsstatistik, S 2021:01.

<sup>11</sup> Inspektionen för vård och omsorg (2020-10-07). Yttrande – *Utkast till lagrådsremiss Uppföljning av vaccinationer mot covid-19*. Dnr 6.1.1-44079/2020.

<sup>12</sup> Förordning (2021:560) om en tillfällig skyldighet för Folkhälsomyndigheten att lämna ut uppgifter om vaccinationer mot covid-19.

<sup>13</sup> Läkemedelsverket (2021-04-12). *Begäran om en tidsbegränsad sekretessbrytande bestämmelse*. Dnr 1.1.1-2020-109880.

registret trots att uppgifterna om de inhämtas från annan vårdaktör får användas för det ändamålet. Detta gäller även för TLV.

Det finns argument som talar för att dessa data även fortsättningsvis ska inhämtas från olika aktörers system även om det är resurskrävande. Alternativet, att de berörda aktörerna får ytterligare ett krav på inrapportering av samma uppgifter till ytterligare ett system kan vara problematiskt, med tanke på risken för diskrepant inrapportering och ökad arbetsbörda för uppgiftslämnaren. Det är också ur ett integritetsperspektiv problematiskt om samma uppgifter skickas runt till flera olika aktörer och återfinns i flera olika register för olika ändamål – när de kan rapporteras till en punkt och därifrån inhämtas för olika ändamål. Detta bör även rimligtvis vara en mer kostnadseffektiv och resursbesparande åtgärd. Ju fler system och register som det ska rapporteras till och från, desto mer kostar det dessutom att säkerställa kompatibilitet och säkerhet.

Ett ytterligare perspektiv är att överföring av uppdaterade data mellan register ibland sker med långa tidsintervall. Överföring av data till t.ex. Patientregistret har en lång eftersläpning, vilket påverkar såväl insamling av beslutsunderlag för berörda myndigheter som forskningsdatas aktualitet i realtid för forskare.

Rådande förvaltningsmodell och lagstiftning inom området är i dagsläget inte anpassad för att möta nutidens eller framtidens datautmaningar. Sverige har sedan många år ett gott anseende när det kommer till hälsodata, men denna data finns i dag inlåst i silos, s.k. dataöar, och är inte tillgänglig som en samlad dataresurs. En fragmenterad digital infrastruktur med dubbla huvudmannaskap samt privata och offentliga utförare bidrar också till att Sverige hamnat efter andra länder på områden som datadriven analys, uppföljning, behandling och stöd. För att Sverige ska kunna dra nytta av sina hälso-dataresurser krävs insatser för att säkra datalagring, processorkraft och framför allt nya principer och legalt och informationssäkerhetsmässigt acceptabla lösningar för att säkerställa delning och automatisk datainsamling.

I sammanhanget kan också nämnas att VR i april 2021 fått regeringens uppdrag att inrätta en rådgivande funktion för nyttjande av hälsodata för forskning och innovation<sup>14</sup>. Uppdraget omfattar att inrätta en rådgivande funktion dit olika aktörer som önskar nyttja hälso-

---

<sup>14</sup> Regeringsbeslut 2021-04-22 om ändring av Vetenskapsrådets regleringsbrev för 2021, dnr U2021/02276.

data för forskning och innovation kan vända sig för att få hjälp med sina frågor. En löpande kartläggning av oklarheter och hinder för nyttjande av hälsodata för forskning och innovation ska också ingå i funktionens uppdrag.

Vidare har regeringen den 1 juli 2021 gett Socialstyrelsen i uppdrag att kartlägga datamängder av nationellt intresse på hälsodataområdet.<sup>15</sup> Uppdraget motiverades bl.a. med att data ofta finns lagrat på olika ställen runt om i landet och omgärdas av tekniska och juridiska hinder, samt att Sverige i linje med den europeiska datastrategin<sup>16</sup> står inför en omställning till en datadriven hälso- och sjukvård.

I regeringens nationella strategi för life science tydliggörs att Sverige ska vara en ledande life science-nation. Nyttiggörande av hälso- och vårddata lyfts fram som ett av åtta prioriterade områden att arbeta vidare med. Inom detta område framhålls bl.a. att systemlösningar för nyttiggörande av hälso- och vårddata är en förutsättning för att Sverige ska kunna leda utvecklingen inom life science.

Utredningen delar denna bedömning och vill särskilt påtala vikten av att de erfarenheter som berör hälsodata som görs av olika aktörer under den pågående pandemin och vaccinationen mot covid-19 tas till vara och kan bidra till att nå målen med strategin.

### 3.3 Identifierade behov av regelförändringar kopplade till forskning och uppföljning

**Utredningens bedömning:** Regeringen bör utreda möjligheten att genomföra klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande i Sverige.

Regeringen bör vidare utreda möjligheten att lägga till variabeln vårdenhet i det Nationella vaccinationsregistret.

Som framgår av utredningsdirektiven ska samordnaren i samverkan med regionerna undersöka möjligheterna att få kliniska prövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige. Utredningen har under arbetets gång identifierat två områden som berör kliniska prövningar och som vid en närmare genomgång har visat på ett behov av regel-

<sup>15</sup> Regeringsbeslut 2021-07-01, dnr S2021/05369 (delvis).

<sup>16</sup> Europeiska kommissionen. *EU:s datastrategi*. Hämtad 2021-10-05 från [https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy\\_sv](https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_sv).



förändringar. Utredningen har därför genomfört analyser för att ta ställning till om det med relativt begränsade regeländringar går att åtgärda de brister som identifierats inom ramen för befintlig lagstiftning. Utredningens bedömning – efter dialog med berörda aktörer – är att dessa mindre förändringar avsevärt skulle bidra till möjligheten att genomföra forskning och uppföljning av hög kvalitet, dels kopplat till den pågående pandemin, men också i ett vidare perspektiv. De två områden som utredningen har identifierat som möjliga att genomföra begränsad vidare utredning åtgärda lagstiftningsmässigt är:

- klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande, och
- tillägg av variabeln *vårdenhet* i Nationella vaccinationsregistret.

Båda åtgärderna bedöms ha potential att öka attraktiviteten för Sverige som prövningsland, i linje med den nationella life science-strategin. Nedan följer en genomgång av respektive område och den relaterade problemställningen.

### 3.3.1 Klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande

Som ett led i utredningens uppdrag att i samverkan med regionerna undersöka möjligheterna att få kliniska läkemedelsprövningar av vaccin mot covid-19 förlagda till Sverige uppmärksammades utredningen på möjligheten att genomföra klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande i enlighet med artikel 30 i Europaparlamentets och rådets förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.<sup>17</sup>

Det förenklade förfarandet enligt artikel 30 avser sådana kliniska prövningar vars metod kräver att man utser grupper av försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner. I dessa fall används prövningsläkemedlet i enlighet med godkännandena för försäljning, och den enskilda försökspersonen får en standardbehandling oavsett om han eller hon godtar eller vägrar att delta i den kliniska prövningen eller avslutar sitt deltagande, så att den enda konsekvensen av icke-deltagande är att data rörande den berörda personen inte används inom ramen för den kliniska prövningen.<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, EUT L 158, 27.05.2014, s. 1–76.

<sup>18</sup> Prop. 2017/18:196. *Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar*, s. 116.

Det som skiljer ett förenklat samtycke från ett vanligt samtycke enligt EU-förordningen är framför allt att en föregående intervju med personen inte behöver genomföras och att skriftligt informerat samtycke inte behöver dokumenteras. Information behöver fortfarande ges innan försökspersonen deltar i studien och samtycke behöver inhämtas men samtycket behöver inte dokumenteras. Dokumentationskravet finns däremot kvar för alla de fall där personer avböjer att delta i studien eller senare väljer att avsluta sitt deltagande.

Av förarbeten som föreslår anpassningar av bl.a. Läkemedelslagen (2015:315) till nämnda EU-förordning framgår att regeringen ansett att det inte funnits utrymme inom ramen för det arbetet att utreda konsekvenser av att möjliggöra klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande. Samtidigt påtalar regeringen att forskning, inklusive kliniska läkemedelsprövningar, är områden av stor vikt för regeringen och att regeringen i ett annat sammanhang kan återkomma till frågan om en utredning för att undersöka om prövningar med förenklat samtycke vid klusterstudier bör kunna genomföras i Sverige.<sup>19</sup>

Lif påtalade i sitt remissvar att det finns en uppenbar risk att ett förbud mot klusterstudier med förenklat samtyckesförfarande ”riskerar att försämra möjligheterna att genomföra framtida studier av läkemedel i enlighet med godkännandena för försäljning i Sverige”.<sup>20</sup>

Andra remissinstanser (Västerbottens läns landsting, Apotekarsocieteten samt Kliniskt forskningscentrum vid Norrlands Universitetssjukhus) ansåg i sina remissvar att det är viktigt att på sikt utreda möjligheten att införa ett förenklat samtycke i specifika fall, och därmed ändra Läkemedelslagen (2015:315).<sup>21</sup>

Utredningen konstaterar att frågan hittills inte har utretts vidare. Det förslag till reglering som nu har antagits, men ännu inte trätt i kraft i väntan på att EU-förordningen ska börja tillämpas, innebär ett förbud i Sverige mot klusterprövningar med förenklat samtycke enligt förordningens artikel 30.<sup>22</sup>

Utredningen har även varit i kontakt med Kommittén för teknologisk innovation och etik (KOMET) (N 2018:04) för att informera om det identifierade behovet av att kunna genomföra klusterstudier

---

<sup>19</sup> Ds 2016:11. *Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar*, och prop. 2017/18:196 s. 117.

<sup>20</sup> Lif (2016-09-14). Remissvar: *Anpassning av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar* (Ds 2016:11), [www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2016/klinisk-lakemedelsprovning-eu-forordningen-160914.pdf](http://www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2016/klinisk-lakemedelsprovning-eu-forordningen-160914.pdf).

<sup>21</sup> Prop. 2017/18:196 s. 117.

<sup>22</sup> 7 kap. 4 § andra stycket.

med ett förenklat samtyckesförfarande i Sverige. Kommittén har behandlat frågan och den 13 december 2021 inkommit med en skrivelse till regeringen i denna fråga betitlad Policyförslag från KOMET avseende nationella regler för förenklat samtyckesförfarande vid kliniska läkemedelsprövningar som genomförs i kluster.<sup>23</sup>

### **Klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande ur ett vaccinerspektiv**

Kliniska studier för läkemedel kan delas upp i olika faser och olika typer av studier.

Fas III-studier genomförs före ett marknadsgodkännande av läkemedlet från läkemedelsmyndigheterna och kräver både ett etiskt tillstånd och ett tillstånd från läkemedelsmyndigheterna. Fas III-studier genomförs alltid på uppdrag av läkemedelsbolagen.

Fas IV-studier genomförs efter marknadsgodkännandet av ett läkemedel från läkemedelsmyndigheterna och studien kräver både ett etiskt tillstånd och ett tillstånd från läkemedelsmyndigheterna. Fas IV-studier kan genomföras av ett läkemedelsbolag som en del av ett villkorat marknadsgodkännande som kräver ytterligare studier. Fas IV-studier kan även genomföras av akademiska forskargrupper. Alla de covid-19-vaccin som hittills godkänts av kommissionen har erhållit ett villkorat marknadsgodkännande med krav på ytterligare studier. Företagen kommer därför själva att behöva genomföra fas IV-studier som de nationella läkemedelsmyndigheterna och den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) ska granska. Därutöver finns ett stort intresse från forskarsamhället för kliniska läkemedelsprövningar, bl.a. jämförande studier mellan olika vaccin. Möjligheten att genomföra fas IV-studier med förenklat samtyckesförfarande är attraktivt för såväl läkemedelsbolag som forskarsamhället.

Utredningen bedömer att vaccinationen mot covid-19 kan vara relevant för klusterstudier med förenklat samtyckesförfarande. En klusterstudie innebär ett studieupplägg där en grupp deltagare (patienter) fördelas (randomiseras) till samma behandling så att t.ex. alla på samma sjukhus, samma skola, samma kommunal del eller under samma tidsintervall, får samma behandling (vaccin). Vaccinationen är frivillig

---

<sup>23</sup> KOMET (2021-12-13). Policyförslag från KOMET avseende nationella regler för förenklat samtyckesförfarande vid kliniska läkemedelsprövningar som genomförs i kluster, dnr 2021/00972/N 2018:04.

och ges i enlighet med godkännandet för försäljning och personen erbjuds vaccination oavsett om hen vill delta i prövningen eller inte.

Erfarenheterna hittills från covid-19-pandemin och från pandemin 2009 visar på vikten av att följa pandemiska vaccinationer på ett strukturerat sätt med möjlighet till tidiga indikationer av effekt och säkerhet.

Sverige har en unik möjlighet att följa upp vaccinationerna genom ett flertal olika register som kan användas för registerstudier och uppföljningar. Möjligheten att följa upp vaccinerarna mer i realtid är större genom kliniska läkemedelsprövningar som med fördel kan genomföras som klusterstudier med ett förenklat samtyckesförfarande.

### 3.3.2 Tillägg av vårdenhet i nationella vaccinationsregistret

Nationella vaccinationsregistret tillkom efter svininfluensapandemin 2009 då det tydligt framkom ett behov av ett nationellt samlat register för att kunna följa upp givna vaccinationer ur ett täckningsperspektiv men även ur ett biverkningsperspektiv. Vaccinutredningens betänkande *Ny ordning för nationella vaccinationsprogram* (SOU 2010:39) betonade vikten av att t.ex. ha kunskap om exakt var i landstinget vaccinationstäckningen är låg och varför så är fallet, och att täckningsgraden måste kunna beräknas med stor noggrannhet. Det kan annars vara svårt att intervensera för att förbättra situationen. Utredningen framhöll också specifikt att bl.a. ”vaccinatör och plats för vaccination” var uppgifter som behövdes i ett kommande hälso-databaser för vaccinationer. Redan då framfördes ett behov av att även pandemivaccinationer behövde inkluderas i registret, att de variabler som togs med inte var tillräckliga samt behovet av att fler behövde tillgång till registerdata för uppföljningssyften.

Smittskyddsinstitutet och därefter Fohm hemställde 2013 respektive 2016 om lagändringar för att även uppgift om vilken dos av ett visst vaccin som har getts samt uppgift om vaccinerande vårdenhet ska kunna registreras.

Fohm påtalade i sin delrapport den 31 augusti 2020 vikten av att även vaccinerande vårdenhet förs in som en variabel. Myndigheten skrev bl.a.:

Med vaccinerande vårdenhet avses den enhet inom vårdgivarens verksamhetsområde där vaccinationen skett. Det kan exempelvis vara en barnvårdscentral, elevhälsan i en skola inom en kommun en privat verksam-

het, en vårdcentral, eller mer sällan andra vårdenheter som exempelvis sjukhuskliniker samt enheter där klinisk forskning bedrivs.

Lagen medger i dag endast att den vårdgivare som ansvarat för vaccinationen registreras, och något utrymme att registrera även vaccinerande vårdenhet finns således inte. Begreppet vårdgivare styrs av den definition som anges i 1 kap. 3 § patientsäkerhetslagen (2010:659) och leder utan närmare precisering till en alltför grov indelning av var vaccinationerna utförts och vilka som har ansvarat för dessa, eftersom en vårdgivare i lagens mening kan vara allt från en stor region eller kommun till en ensam näringsidkare i form av ett enskilt företag. Vissa privata vårdgivare har dessutom vaccinerande enheter spridda över hela landet. Att ha tillgång till information om vaccinerande vårdenhet underlättar för Folkhälsomyndigheten att följa upp vilka som har rapporterat eller inte och ökar registrets kvalitet. Detta leder till en förbättrad uppföljning och möjliggör riktade insatser till enheter där rapporteringen avviker.<sup>24</sup>

Regeringen valde dock att i förslaget till utkast till lagrådsremiss, *Uppföljning av vaccinationer mot covid-19*, att endast föreslå tillägg av om vaccinationens dosnummer.

LV anförde i sitt svar på lagrådsremissen<sup>25</sup> till Socialdepartementet att det vore önskvärt att den vårdgivare som har ansvarat för en vaccination mot covid-19 ska lämna uppgift om den vårdgivare (vårdenhet eller liknande) som utfört vaccinationen. Detta för att bland annat kunna få en förståelse för eventuella brister i utförande av vaccinationerna. Myndigheten påtalade att liknande uppgiftsskyldighet om vårdutförare finns för andra hälsodataregister: uppgift om vårdenhet ska rapporteras enligt förordningen (2001:707) om patientregister hos Socialstyrelsen, och uppgift om arbetsplatskod ska rapporteras enligt förordningen (2005:363) om läkemedelsregister hos Socialstyrelsen.

Lif anförde i sitt remissvar att uppgiften om att en viss person fått ett visst läkemedel är den känsliga personuppgiften. Ytterligare uppgifter som specificerar användningen av läkemedlet – t.ex. vilken dos i ordningen inom ett vaccinationsprogram eller vilken vårdenhet som utfört vaccinationen bör innebära en mycket begränsad, om någon, utökad risk för den personliga integriteten.<sup>26</sup>

---

<sup>24</sup> Folkhälsomyndigheten (2020-08-31). *Nationell plan för vaccination mot covid-19 – Folkhälsomyndighetens delrapport av regeringsuppdrag S2020/04550/FS* (delvis). [www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/smittskydd-sjukdomar/sjukdomar/coronavirus/filer/dnr-s202004550fs-delvis-nationell-plan-vaccination-covid-19-2020-08-31.pdf](http://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/smittskydd-sjukdomar/sjukdomar/coronavirus/filer/dnr-s202004550fs-delvis-nationell-plan-vaccination-covid-19-2020-08-31.pdf).

<sup>25</sup> Läkemedelsverket (2020-10-07). Yttrande över remissen *Utkast till lagrådsremiss med förslag om ändring i lagen om register över nationella vaccinationsprogram*. Dnr 3.4.1-2020-082685.

<sup>26</sup> Lif (2020-10-07). Remissvar – *Utkast till lagrådsremiss Uppföljning av vaccinationer mot covid-19*. [www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2020/remissvar-vaccinregister-20201006.pdf](http://www.lif.se/globalassets/pdf/remissvar-2020/remissvar-vaccinregister-20201006.pdf).

Lif påtalade även att de har lämnat ett förslag till Kommittén för teknologisk innovation och etik (KOMET) (N 2018:04) om att belysa frågan i samband med insamling av läkemedelsuppgifter till Socialstyrelsens Patientregister. Lif anförde även att regeringen skyndsamt bör tillsätta en utredning för att säkerställa att vaccinationsregistret i framtiden kan omfatta all av Fohm rekommenderad pandemivaccination. Detta för att stärka Sveriges resiliens genom att undvika att det krävs specifika lagstiftningsändringar vid varje enskild pandemi.

Regeringen skrev i den efterföljande propositionen bl.a. att det "under rådande omständigheter inte finns utrymme att inkludera registrering av vårdenhet i förslaget då detta kräver ytterligare analys och precisering av begreppet vårdenhet."<sup>27</sup>

Riksdagen beslutade enligt regeringens proposition. Den lagändring som trädde i kraft den 1 januari 2021 innefattade alltså inte att möjligheten att registrera vaccinerande vårdenhet infördes i NVR. Där emot infördes krav på vårdgivare att, för vaccinationer mot covid-19, även rapportera uppgift om vaccinationens dosnummer.<sup>28</sup>

Utredningen har träffat Fohm, Socialstyrelsen och IVO samt haft kontakt med SKR för att sondera möjligheterna till ett gemensamt ställningstagande avseende begreppet vårdenhet. Alla myndigheter ställde sig positiva och påpekade det ökade värdet av att variabeln vårdenhet tillförs vaccinationsregistret. Den tveksamhet som lyfts fram kommer från SKR och berör att det saknas en tydlig definition av begreppet vårdenhet i lagstiftning och att det skulle kunna skapa förvirring och otydlig rapportering. Fohm som förvaltar vaccinationsregistret har dock framfört till utredningen att samma resonemang gäller begreppet vårdgivare och att myndigheten i samarbete med regionerna arbetat upp vad som rapporteras in som vårdgivare till registret. Fohm påtalar även att det redan nu rapporteras in vårdenhet till myndigheten men att variabeln inte kan användas då lagstiftningen inte medger att den registreras.

Utredningen har tittat närmare på vad det beror på att vaccinerande vårdenhet, trots att det inte finns en enhetlig definition och att det saknas rapporteringskrav, ändå följer med i de filer som överförs till Fohm. En snabb utredning ger vid handen att flertalet journal-system som används har variabeln vårdenhet inlagd i systemet och att denna följer med över i den data som överförs till Fohm. Denna

---

<sup>27</sup> Prop. 2020/21:47, *Uppföljning av vaccinationer mot covid-19*, s. 17.

<sup>28</sup> SFS 2020:1194.

variabel i journalsystemen syftar till att hantera behörighetsaspekter i tillgång till journalsystem. I samtal med Fohm framkom det att det till största del råder enhetlighet i hur vårdgivare definierar vårdenhet. Utredningen har även haft möte med IVO för att utröna huruvida variabeln vårdenhet såsom den har registrerats i journalsystem och sedan förts över till Fohm motsvarar de koder som IVO använder sig av i sitt vårdgivarregister. Det kunde konstateras att det med stor sannolikhet finns en överensstämmelse mellan det som rapporterats in som vårdenhet till Fohm och motsvarande variabel i IVO:s vårdgivarregister.

IVO har påbörjat ett arbete för att se över möjligheten att säkerställa att alla aktörer använder ett gemensamt variabelspråk som skulle kunna baseras på variablerna i vårdgivarregistret. Ett gemensamt språk i såväl regionerna journalsystem som de regionala och nationella hälso- och vårdregistren är en viktig förutsättning för forskning och uppföljning som är kvalitetssäkrad. Det är även en viktig pusselbit i möjligheterna för att kunna effektivt samköra register för olika ändamål.





## 4 Den näringspolitiska dimensionen

I utredningsdirektiven anges att samordnaren ska samråda med life science-kontoret vid Näringsdepartementet. Sådant samråd har skett löpande. Life science-kontoret är ett gemensamt ansvar för Närings-, Utbildnings- och Socialdepartementen och ansvarar bl.a. för samordningen kring genomförandet av regeringens life science-strategi<sup>1</sup> och för regeringens strategiska samverkansprogram Hälsa och life science<sup>2</sup>.

Samordnaren och utredningen har deltagit i möten i samverkansgruppen för Hälsa och life science för att informera om arbetet. Samordnaren och utredningen har även deltagit vid möten mellan näringsministern och företag verksamma i Sverige med kompetens inom forskning och produktion av vaccin.

Dessutom har samordnaren och utredningen under arbetets gång, ibland tillsammans med life science-kontoret, haft löpande kontakter med både näringslivets organisationer och med enskilda företag.

De EU-gemensamma förhandlingarna har även ett näringspolitiskt perspektiv. Vaccin mot covid-19 produceras vid anläggningar såväl inom som utanför EU. De förköpsavtal som kommissionen ingått med vaccinföretag har inbegripit ekonomiska satsningar finansierade genom EU:s instrument för krisstöd (ESI) för att bland annat möjliggöra en utbyggnad av produktionsanläggningar inom EU parallellt med vaccinutvecklingen. Normalt sett vid läkemedelsutveckling sker utbyggnaden av produktionskapacitet för ett nytt läkemedel

---

<sup>1</sup> Regeringen (2019). *En nationell strategi för life science*. [www.regeringen.se/4aac74/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/en-nationell-strategi-for-life-science.pdf](http://www.regeringen.se/4aac74/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/en-nationell-strategi-for-life-science.pdf).

<sup>2</sup> Regeringen (2021). *Samverkansprogrammet Hälsa och life science*, uppdaterad 2021-08-20. [www.regeringen.se/regeringens-politik/regeringens-strategiska-samverkansprogram/samverkansprogrammet-halsa-och-life-science/](http://www.regeringen.se/regeringens-politik/regeringens-strategiska-samverkansprogram/samverkansprogrammet-halsa-och-life-science/).

först i anslutning till att läkemedlet godkännts av de regulatoriska myndigheterna.

Det har under inte minst våren 2021 blivit tydligt hur komplex produktionen av vaccin mot covid-19 är och hur kritiskt beroende vaccinframställningen är av såväl insatsvaror, tillverkningskapacitet som kompetens. Under mars 2021 anordnade den brittiska tanke-medjan Chatham House “Global C19 vaccine supply chain and manufacturing summit” tillsammans med Covax, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), Developing countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN) och Biotechnology Innovation Organization (BIO). Till mötet togs en underlagsrapport fram som väl beskriver komplexiteten i att gå från noll till runt tio miljarder producerade doser vaccin mot covid-19 på ett år.<sup>3</sup> Detta kan jämföras med att det före pandemin producerades cirka fem miljarder vaccindoser per år globalt.

Initiativ har tagits både inom EU och i Sverige för att öka kunskapen om och på systemnivå understödja utbyggnaden av produktionskapaciteten för vaccin av covid-19. På EU-nivå bör initiativen HERA och HERA Incubator nämnas, och inom Sverige Vinnova-uppdraget Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vaccin och andra biologiska läkemedel som rapporterades den 26 april 2021 och där utredningen deltagit i arbetet. Under hösten 2021 gav regeringen sedan Vinnova i uppdrag att i samverkan med bolaget NorthX Biologics etablera en innovationshubb för produktion av vacciner och andra avancerade läkemedel.

Kommissionen har även infört en exportkontrollmekanism för att reglera exporten av vaccin mot covid-19 från EU:s medlemsstater. Mekanismen har justerats och förlängts vid flera tillfällen och gäller för närvarande till utgången av 2021.

---

<sup>3</sup> IFPMA.org. *Towards Vaccinating The World – Landscape of Current COVID-19 Supply Chain and Manufacturing Capacity, Potential Challenges, Initial Responses, and Possible “Solution Space” – a Discussion Document*. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit\\_Landscape\\_Discussion\\_Document.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit_Landscape_Discussion_Document.pdf) och [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit\\_Landscape\\_Discussion\\_Document\\_Appendix.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit_Landscape_Discussion_Document_Appendix.pdf).

## 4.1 HERA och HERA Incubator

Som en del i tillskapandet av en europeisk hälsounion presenterade kommissionen i november 2020 en plan för att inrätta The Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA). Funktionen jämfördes med den motsvarande myndigheten i USA, Biomedical Advances Research and Development Authority (BARDA).<sup>4</sup> Detta med syfte att stärka EU:s beredskap vid gränsöverskridande hälsohot och förbättra EU:s kapacitet att hantera hälsokriser.

Den 17 februari 2021 presenterade kommissionen initiativet HERA Incubator.<sup>5</sup> Det övergripande syftet med initiativet är att förbereda Europa för att möta hotet från nya virusvarianter. Planen är att sammanföra forskning, bioteknikföretag, tillverkare, tillsynsmyndigheter och andra myndigheter för att effektivt utnyttja tillgängliga resurser för att kraftfullt kunna möta utmaningen. Avsikten är att de insatser som genomförs inom ramen för HERA Incubator ska inordnas i den nya funktionen när denna inrättas.

Initiativet har tre huvudsakliga målsättningar:

- Att upptäcka och analysera virusvarianter och göra de anpassningar som krävs,
- att påskynda godkännandet av vacciner, ge vägledning om uppgiftskraven och förenkla certifieringen av nya eller anpassade tillverkningsanläggningar, och
- att stödja en snabb massproduktion av anpassade och nya vacciner mot covid-19.

Flera dessa insatser har påbörjats, t.ex. har nätverket Vaccelerate för klinisk prövning av vacciner mot covid-19 startats med finansiering från EU-kommissionens forsknings- och innovationsprogram Horizon 2020. Nätverket omfattade från starten 21 deltagande länder, varav 16 från EU. Den svenska noden finns vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset.

---

<sup>4</sup> U.S. Department of Health & Human Services (2021). *BARDA*. MedicalCountermeasures.gov. [www.medicalcountermeasures.gov/barda/](http://www.medicalcountermeasures.gov/barda/).

<sup>5</sup> Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council and the Council. HERA Incubator: Anticipating together the threat of COVID-19 variants. COM (2021) 78 final av den 1 februari 2021. [https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/communication-hera-incubator-anticipating-threat-covid-19-variants\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/communication-hera-incubator-anticipating-threat-covid-19-variants_en.pdf).

Vidare omfattar initiativet inrättandet av en Task-force for Industrial Scale-up of Covid-19 Vaccines med uppgift att verka för en ökad produktionskapacitet av vaccin mot covid-19 inom EU, både på kort och lång sikt. Den 17 september 2021 publicerade kommissionen en ”prior information notice” med titeln *Establishment of a Network of Ever-warm Production Capacities for Vaccines and Therapeutics manufacturing* (EU FAB). Där framgår att en utlysning kommer att öppna i början av 2022 för produktionsanläggningar som kan garantera vaccin- och läkemedelsproduktionskapacitet i krislägen.<sup>6</sup>

Samordnaren och utredningen har under våren 2021 varit i direkt kontakt med bl.a. Generaldirektoratet för inre marknaden, industri, entreprenörskap samt små och medelstora företag (DG GROW) för att diskutera produktionsfrågor. Bland annat erhöles information om ett matchmaking-event anordnat av kommissionen våren 2021 med syfte att bl.a. sammanföra olika tillverkare inom hela produktionskedjan, men även av tillverkare av medicinteknisk utrustning. Informationen om eventet kunde sedan spridas till företag verksamma i Sverige i samverkan med life science-kontoret.

Den 16 september 2021 presenterade kommissionen ett meddelande om etablerandet av en europeisk funktion för krisberedskap på hälsoområdet, HERA, samt förslag till förordning om ett ramverk för åtgärder för att säkerställa tillgången till krisrelevanta medicinska motåtgärder i händelse av en hälsokris på unionsnivå. Kommissionen beslutade även att inrätta HERA som en funktion inom kommissionen med avsikten att HERA ska vara operativt redan i början av 2022.<sup>7</sup> Förslaget har remitterats av Regeringskansliet, Socialdepartementet, till ett antal myndigheter och organisationer, bl.a. Folkhälsomyndigheten (Fohm) och Läkemedelsverket (LV) och planeras att behandlas i rådet hösten 2021.<sup>8</sup>

HERA:s tänkta uppgifter är indelade i en beredskapsfas och en krislägesfas och huvuduppdraget föreslås vara:

---

<sup>6</sup> Belgium-Brussels: *Establishment of a Network of Ever-warm Production Capacities for Vaccines and Therapeutics manufacturing (EU FAB)* 2021/S 181-467537.

<sup>7</sup> COM(2021) 576 final av den 16 september 2021, s. 2.

<sup>8</sup> Remiss daterad 2021-09-24 dnr S2021/06529.

- Att stärka EU:s hälsosäkerhet under såväl beredskaps- som krislägen genom att föra samman medlemsstaterna, industrin och andra berörda aktörer i gemensamma ansträngningar. Detta kan exempelvis avse att främja avancerad forskning.
- Att hantera sårbarheter och strategiska beroenden inom unionen vad avser utveckling, upphandling, lagerhållning och distribution av medicinska motåtgärder.
- Att stärka den globala hälsosäkerhetsarkitekturen genom att samverka med internationella partners kring bl.a. leveranskedjor och global behovsbild.

## 4.2 Insatser för att utveckla Sveriges innovations- och produktionskapacitet för avancerade läkemedel och vacciner

Vinnova fick den 22 december 2020 i uppdrag att analysera Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vaccin och andra biologiska läkemedel.<sup>9</sup> Uppdraget skulle genomföras i samverkan med Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S 2020:07), Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09) och RISE Research Institutes of Sweden AB. Uppdraget rapporterades till regeringen den 26 april 2021.<sup>10</sup>

Det framhålls i rapporten att den är avsedd att utgöra ett kunskapsunderlag för att bättre förstå möjligheter och utmaningar med en nationell vaccinproduktion. Den innehåller bland annat en kartläggning av befintlig verksamhet och kompetens kring vaccintillverkning i Sverige och av särskilda privata och offentliga satsningar inom vaccinproduktion i andra jämförbara länder.

I rapporten dras bland annat slutsatsen att Sveriges förutsättningar att vara helt självförsörjande i produktionen av vaccin är begränsade, men att det finns flera företag som är aktiva inom olika delar av produktionskedjan. Sverige behöver dock för egen del utveckla

---

<sup>9</sup> Regeringsbeslut 2020-12-22, dnr N2020/03157.

<sup>10</sup> Vinnova (2021). VR 2021:03, *Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vaccin och andra biologiska läkemedel – Redovisning av regeringsuppdrag N2020/03157*. [www.vinnova.se/om-oss/publikationer-och-ebooker/?lightbox=lightbox&type=publication&url=%2Fpublikationer%2Fsveriges-innovations--och-produktionskapacitet--for-vaccin-och-andra--biologiska-lakemedel%2F](http://www.vinnova.se/om-oss/publikationer-och-ebooker/?lightbox=lightbox&type=publication&url=%2Fpublikationer%2Fsveriges-innovations--och-produktionskapacitet--for-vaccin-och-andra--biologiska-lakemedel%2F).

både kapacitet (volym) och kapabilitet (förmågor) inom tillverkning av vaccin och biologiska läkemedel för att värna om internationell attraktivitet och kompetensutveckling under och efter covid-19-pandemin. Framför allt behöver länken mellan forskning och industri förstärkas och förmågan att tillverka mRNA-baserade terapier ökas. En utökad kapacitet och kapabilitet inom forskning, innovation och tillverkning i nära samverkan med näringsliv och akademi skulle kunna bidra till Sveriges utveckling för att stödja framtidens life science-industri. I rapporten görs bedömningen att en satsning företrädesvis bör omfatta biologiska läkemedel, mRNA-baserade läkemedel, avancerade terapier och utveckling av adjuvans i kombination med processutveckling och nödvändig formulering.

Den 15 oktober 2021 gav regeringen Vinnova i uppdrag att etablera en innovationshubb för produktion av vacciner och andra avancerade läkemedel.<sup>11</sup> Enligt regeringsbeslutet ska innovationshubben fungera som en samverkansmiljö där olika aktörer, såväl stora som små företag som universitet och högskolor kan bedriva innovationsprojekt. Hubben ska stödja den svenska life sciencesektorn, särskilt mindre tillväxtbolag, genom att tillgängliggöra kompetens och storskalig processkapacitet i syfte att stärka näringslivets konkurrenskraft. Det noteras även i beslutet att initiativet stärker försörjningsberedskapen, inklusive beredskapen för pandemier. Vidare betonas att de synergieffekter som samverkan med näringslivet erbjuder ska utnyttjas.

Innovationshubben planeras etableras i Matfors i samverkan med företaget NorthXBiologics.<sup>12</sup> Etableringen av verksamheten i Matfors sker genom att det svenska investmentbolaget Flerie Invest förvärvat bolaget Cobra Biologics Matfors AB från amerikanska bolaget Charles Rivers Laboratories och gett det nya bolaget namnet NorthX Biologics AB. Flerie Invest uttrycker ambitionen att investera ytterligare i anläggningen för att skapa en toppmodern innovationshubb för avancerade vaccin och läkemedel som bygger på DNA, RNA och proteiner och celler. Detta med avsikten att vara en öppen plattform för samarbeten och processutveckling mellan innovativa biotechbolag och andra aktörer i Sverige, Norden och internationellt.

---

<sup>11</sup> Regeringsbeslut 2021-10-15, dnr N2021/02613, Regeringen (2021-10-15) *Svensk satsning på innovationshubb för att möjliggöra produktion av avancerade läkemedel och vacciner* [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/10/svensk-satsning-pa-innovationshubb-for-att-mojliggöra-produktion-av-avancerade-lakemedel-och-vacciner/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/10/svensk-satsning-pa-innovationshubb-for-att-mojliggöra-produktion-av-avancerade-lakemedel-och-vacciner/).

<sup>12</sup> Flerie Invest (2021-10-15) *Storsatsning på tillverkning av avancerade vaccin och läkemedel i Matfors* <https://flerie.com/wp-content/uploads/2021/10/Storsatsning-pa-tillverkning-av-avancerade-vaccin-och-biologiska-lakemedel.pdf>.

Innovationshubben ska enligt uppdraget till Vinnova vara operativ senast den 31 mars 2023. För att genomföra uppdraget avsätter regeringen 21 miljoner kronor för 2021 och ämnar avsätta 15 miljoner kronor för 2022 till Vinnovas disposition. Vinnova avsätter därutöver 14 miljoner kronor ur de medel som myndigheten redan disponerar.

### 4.3 Exporttillstånd för vaccin mot covid-19

Kommissionen fattade den 29 januari 2021 beslut om en transparens- och tillståndsmekanism för att reglera export av vaccin mot covid-19 från EU. Utöver själva vaccinerna omfattar reglerna även aktiva substanser och intermediat inklusive primära cellkulturer och ympkulturer som används för tillverkning av vaccinerna. Undantag gäller för bland annat de 92 låg- och lägre-medelinkomstländer samt IDA-länder<sup>13</sup> som ingår i Covax och för humanitära situationer.

Den ursprungliga regleringen gällde i sex veckor. Kommissionen har därefter genom genomförandeförordningar dels infört nya kriterier, dels justerat vilka länder som omfattas och dels förlängt reglerna – först till och med den 30 juni, därefter till och med den 30 september och sedan till och med den 31 december 2021.<sup>14</sup>

Exporttillstånd söks och beviljas i det land där produkterna tillverkas. Kommerskollegium är tillståndsmyndighet i Sverige.

Mekanismen var i sin ursprungliga utformning uppbyggd så att ett exporttillstånd bör beviljas om exportvolymen inte är sådan att den utgör ett hot mot den kontinuerliga leveransen av vaccin som är föremål för avtal om förhandsbeställningar mellan EU och vaccintillverkarna. För att säkerställa ett lämpligt samordnat beslut på unionsnivå ska medlemsstaterna i förväg inhämta ett yttrande från kommissionen och fatta beslut i enlighet med yttrandet.

---

<sup>13</sup> Internationella utvecklingsfonden (International Development Association), är en del av Världsbanken och är en finansiell institution som erbjuder förmånliga lån och bidrag till världens fattigaste utvecklingsländer.

<sup>14</sup> Förlängningen till och med den 31 december 2021 finns i kommissionens genomförandeförordning (EU) 2021/1728 av den 29 september 2021 om ändring av genomförandeförordning (EU) 2021/442 och genomförandeförordning (EU) 2021/521 vad gäller den mekanism som innebär krav på uppvisande av exporttillstånd för export av vissa produkter, EUT L 345, 30.0.2021, s. 34–35. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1728&from=SV>. Inrättandet av exportkontrollmekanismen, införandet av särskilda arrangemang för den samt förlängningarna av den regleras i genomförandeförordningarna (EU) 2121/111, (EU) 2021/442, (EU) 2021/521, (EU) 2021/734 och (EU) 2021/1071.

I mars 2021 lades två nya kriterier, ömsesidighet och proportionalitet, till exportkontrollmekanismen. Införandet av de två kriterierna (genom förordning (EU) 2021/521) togs mot bakgrund av att unionen var den enda större producenten inom OECD (Organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling) som fortfarande exporterade vaccin i betydande omfattning och att unionen ansåg att handelsvägar bör vara öppna i båda riktningarna.

Kriterierna innebar att medlemsstaterna och kommissionen även måste beakta om utfärdande av ett exporttillstånd skulle hota försörjningstryggheten inom unionen för de aktuella varorna. I den bedömningen ska vägas in om mottagarlandet begränsat sin egen export av vaccin eller råvaror för vaccin, i lag eller på annat sätt (ömsesidighet). Hänsyn ska också tas till om det rådande läget i mottagarlandet är bättre eller sämre än i unionen, framför allt vad gäller epidemiologi, vaccineringsgrad och tillgång till vacciner (proportionalitet).

Även dessa tillägg gällde först enbart sex veckor, men förlängdes sedan till den 30 juni 2021 och därefter till den 31 december 2021.

Enligt kommissionen är syftet med kravet på exporttillstånd bl.a. att tackla bristen på öppenhet när det gäller vaccinexport från EU och att säkerställa tillgång till vaccin mot covid-19 i rätt tid för EU:s medborgare. Kommissionen vill säkerställa att vaccinföretagen uppfyller sina åtaganden enligt ingångna förköpsavtal, vilket fortsatt anses hotas genom export.<sup>15</sup>

Kommissionen har vid några tillfällen informerat om exportvolymen av vaccin mot covid-19 från EU. I mars 2021, i samband med den första förlängningen, meddelades att 380 exporttillstånd beviljats omfattande sammanlagt cirka 43 miljoner doser. Samtidigt hade en (1) ansökan om exporttillstånd avslagits.<sup>16</sup> I maj 2021 hade mer än 200 miljoner doser vaccin exporterats från EU. Exporten av vaccindoser från unionen hade då gått till över 90 länder, Covax medlemsländer inkluderade.<sup>17</sup> I oktober 2021 hade över en miljard doser exporterats från EU under de senaste tio månaderna. Vaccin hade då

---

<sup>15</sup> Punkterna 5 och 6 i skälen till genomförandeförordning (EU) 2021/1728. Se också: European Commission (2021.06.30). *Export requirements for Covid-19 vaccines – Frequently asked questions*. [https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2021/february/tradoc\\_159414.pdf](https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2021/february/tradoc_159414.pdf).

<sup>16</sup> Nyhet från kommissionen den 24 mars 2021 *Commission strengthens transparency and authorisation mechanism for exports of COVID-19 vaccines*. <https://trade.ec.europa.eu/doclib/press/index.cfm?id=2258>.

<sup>17</sup> Tal av kommissionens ordförande Ursula von der Leyen vid State of the Union conference vid European University Institute, den 6 maj 2021. [https://ec.europa.eu/commission/press-corner/detail/en/speech\\_21\\_2284](https://ec.europa.eu/commission/press-corner/detail/en/speech_21_2284).



exporterats till mer än 150 länder och omkring 87 miljoner doser har levererats till låg- och medelinkomstländer genom Covax.<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> Tal av kommissionens ordförande Ursula von der Leyen den 18 oktober 2021.  
[https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT\\_21\\_5341](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT_21_5341).



## 5 Det EU-gemensamma arbetet för att säkra tillgång till vaccin mot covid-19

Vaccinationen mot covid-19 startade i Sverige den 27 december 2020. Samtliga EU-länder samt EES-länderna Island och Norge hade då mottagit ett lika stort antal doser, 9 750 stycken, av Pfizer/BioNTechs vaccin. Detta för att samtidigt kunna påbörja vaccinationen inom ramen för det av kommissionen benämnda EU Vaccination Days 27–29 december 2020.

Den 14 juli 2021 nåddes ytterligare en milstolpe, då hade samtliga regioner i Sverige öppnat för möjligheten för alla som fyllt 18 år att boka vaccination.<sup>1</sup> I oktober och november 2021 fick också samtliga barn från 12 års ålder möjlighet att påbörja vaccinationen.

Parallellt med det fortsatta arbetet med grundvaccinationen rekommenderade Folkhälsomyndigheten (Fohm) den 24 november 2021 en påfyllnadsdos för alla från 18 års ålder från sex månader efter den tidigare dosen.<sup>2</sup> Rekommendationer om att ge påfyllnadsdoser för vissa grupper hade meddelats tidigare under hösten.

Den 31 augusti 2021 meddelade kommissionen att man nått målet att fullvaccinera 70 procent av EU:s vuxna befolkning – cirka 256 miljoner människor – innan slutet av sommaren.<sup>3</sup> Andelen fullvaccinerade vuxna låg i Sverige vid denna tidpunkt på samma nivå som den i EU.

---

<sup>1</sup> Artikel i *SvD* (2021-07-13) *Alla över 18 års ålder erbjuds vaccin mot covid-19*. [www.svd.se/alla-over-18-ar-erbjuds-vaccin-mot-covid-19](http://www.svd.se/alla-over-18-ar-erbjuds-vaccin-mot-covid-19).

<sup>2</sup> Folkhälsomyndigheten (2021-11-22). *Viktigt att arbetet med att vaccinera mot covid-19 fortsätter i snabb takt*. [www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/november/viktigt-att-arbetet-med-att-vaccinera-mot-covid-19-fortsatter-i-snabb-takt/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/november/viktigt-att-arbetet-med-att-vaccinera-mot-covid-19-fortsatter-i-snabb-takt/).

<sup>3</sup> Europeiska kommissionen (2021-08-31) *Coronaviruset: 70 % av alla vuxna i EU är fullvaccinerade*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/sv/IP\\_21\\_4362](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/sv/IP_21_4362).

Det bör noteras att i den delrapport som utredningen lämnade i augusti 2020 angavs att det utifrån då kända faktorer kunde bli aktuellt att ”påbörja vaccinering i Sverige tidigast under första kvartalet 2021”. Utveckling, godkännande och start av produktion av flera vaccin gick följaktligen fortare än vad som förutsågs bara några månader tidigare, när delrapporten lämnades. Samtidigt försenades genomförandet av massvaccinationen väsentligt jämfört med de prognoser som gjordes i slutet av 2020 och i början av 2021. Den enskilt största orsaken till detta var förseningar i produktion och leverans av flera vaccin.

I detta kapitel lämnas en redogörelse för de processer och ställningstaganden som lett fram till det läge som råder när delbetänkandet färdigställs.

## 5.1 Grunden för avtalsprocessen

Regeringen presenterade den 20 maj 2020 en samlad vaccinstrategi bestående av tre delar; regeringens fortsatta arbete internationellt, en vaccinsamordnare samt ett uppdrag till Folkhälsomyndigheten att ta fram en nationell vaccinationsplan. Beslut om kommittédirektiv för denna utredning fattades samma dag.<sup>4</sup>

Den 16 juni 2020 förordnades som tidigare nämnts Richard Bergström som nationell samordnare och särskild utredare för denna utredning<sup>5</sup>.

Den 17 juni 2020 meddelade kommissionen EU:s strategi för vacciner mot covid-19.<sup>6</sup> Sveriges regering meddelade den 22 juni kommissionen sin avsikt att ingå avtal med kommissionen om EU-gemensamma upphandlingar för att säkra tillgång till vaccin.<sup>7</sup> Avtalet innebär att kommissionen kan teckna förköpsavtal med flera olika vaccintvecklare för Sveriges räkning. Bilagt till detta regeringsbeslut är förslaget till avtal mellan kommissionen och medlemsstaterna avseende förutsättningarna och villkoren för kommissionens mandat.<sup>8</sup> Enligt artikel 1 i det avtalet har kommissionen befogenhet att på medlemsstaternas vägnar sluta förhandsavtal, s.k. *Advance Purchase Agreement* (APA), med vaccintillverkare i syfte att upphandla vaccin för att på

---

<sup>4</sup> Regeringsbeslut 2020-05-20, dnr S2020/04550/FS (delvis) och S2020/04551/FS.

<sup>5</sup> Regeringsbeslut 2020-06-16, dnr S2020/05403/FS.

<sup>6</sup> COM(2020) 245 final av 17 juni 2020.

<sup>7</sup> Regeringsbeslut 2020-06-22, dnr S2020/05504/FS.

<sup>8</sup> COM(2020) 4192 final (ANNEX) av den 18 juni 2020.

EU-nivå bekämpa covid-19-pandemin. Enligt artikel 4 i avtalet om EU-gemensamma upphandlingar för att säkra tillgång till vaccin mot covid-19 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. Tidsfristen regleras i särskild ordning.<sup>9</sup> 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. 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 för tillgång till vaccin mot covid-19.<sup>10</sup> Richard Bergström har även av kommissionen och styrgruppen utsetts att vara en av de experter som ingår i förhandlingsgruppen.

Fohms uppdrag i relation till avtalsprocessen har formaliserats bl.a. genom regeringsbeslut om myndighetens regleringsbrev. I beslut om ändring av Fohms regleringsbrev den 8 oktober 2020<sup>11</sup> ges myndigheten i uppdrag att agera som *representative* (kontaktperson) i enlighet med de bestämmelser som finns i avtalet<sup>12</sup> mellan kommissionen och AstraZeneca. I beslutet anges även att uppdraget ska genomföras i samverkan med Sveriges representant i förhandlingsgruppen samt i samråd med Socialdepartementet.

Genom beslut om ändring Fohms regleringsbrev den 26 november 2020 ändrades uppdraget till Fohm till att omfatta samtliga avtal som Sverige väljer att delta i inom ramen för de EU-gemensamma upphandlingarna av covid-19-vaccin.<sup>13</sup>

---

<sup>9</sup> Jämför artikel 3.1. i rådets förordning [EEG, Euratom] nr 1182/71 av den 3 juni 1971 om regler för bestämning av perioder, datum och frister.

<sup>10</sup> Regeringsbeslut 2020-07-23, dnr S2020/06106/FS (delvis).

<sup>11</sup> Regeringsbeslut 2020-10-08, dnr S2020/07504.

<sup>12</sup> Regeringsbeslut 2020-08-20, dnr S2020/06477/FS.

<sup>13</sup> Regeringsbeslut 2020-11-26, dnr S2020/08824 (delvis).

## 5.2 Riskspridning i avtalsportföljen och vaccinteknologiska plattformar

Redan tidigt i processen enades styrgruppen om en strategi som innebär att man skulle sträva efter en riskspridning i avtalsportföljen. Inledningsvis fastställdes därför ambitionen att en framtida avtalsportfölj bör omfatta olika vaccinteknologier och verkningsmekanismer i syfte att maximera möjligheten att få tillgång till ett eller flera säkra och effektiva vaccin. Vidare konstaterades att portföljen borde innehålla minst två, helst tre, vaccin från respektive vaccinteknologisk plattform. Att ha avtal med flera leverantörer från respektive plattform bedömdes som viktigt även utifrån att det kan bidra till en ökad säkerhet i framtida leveranser eftersom det kan balansera olika typer av störningar.

Ett och ett halvt år in i arbetet kan konstateras att ambitionen med riskspridning har varit vägledande för förhandlingsarbetet. Samtidigt kan konstateras att de vaccin som hittills godkänts för användning inom EU och även tagits i bruk enbart varit av två typer; mRNA och adenovirusvektorrivaccin. I slutet av december 2021 godkände kommissionen även ett rekombinant proteinvaccin med adjuvans med förväntad leveransstart i början av 2022. Av de personer som fram t.o.m. november 2021 vaccinerats mot covid-19 med vaccin inköpta genom kommissionens avtal har den stora merparten fått ett mRNA-vaccin, både inom EU och i Sverige. Av totala antalet administrerade doser i Sverige i slutet av november utgjordes 77 procent av vaccin från Pfizer/BioNTech, 14 procent av vaccin från Moderna och 9 procent av vaccin från AstraZeneca. Det vill säga totalt 91 procent mRNA-vaccin. Andelen mRNA-vaccin kommer successivt att öka över tiden då dessa för närvarande är de enda vaccin som används i Sverige. Vad gäller det adjuvanterade proteinvaccinet har Fohm inte tagit ställning till användningen i Sverige.

De mest omfattande avtalen avseende leveranser under åren 2022–2023 är de som slutits med Pfizer/BioNTech och Moderna avseende mRNA-vacciner. Denna teknologi kommer därmed sannolikt att vara den volymmässigt dominerande även på några års sikt inom EU/EES.

Samtidigt är det av största vikt att utvecklingsarbetet inom andra relevanta teknologier fortsätter och understöds. Dels behöver det finnas alternativ för personer som på grund av olika sjukdomar eller

tillstånd kan behöva ges andra typer av vaccin. Dels behöver det finnas beredskap för att ha en bredd av teknologier för att effektivt kunna hantera t.ex. virusvarianter med nya mutationer. Här bedöms framför allt mRNA- och proteinvacciner som särskilt relevanta. Vad gäller adjuvanterade proteinvaccin föreligger avtal med Sanofi/GSK och Novavax för leverans under 2022. Vaccinet från Novavax är godkänt medan vaccinet från Sanofi/GSK är under löpande granskning och för det sistnämnda är tidpunkten för leveranserna avhängiga ett marknadsgodkännande. Det är ännu oklart för vilka befolkningsgrupper dessa vaccin är mest lämpade, men det råder stor samsyn bland experter inom Sverige och på EU-nivån att denna typ av vaccin är viktig. Kommissionen har också slutit avtal med Valneva avseende ett inaktiverat helvirusvaccin med adjuvans.

Dessutom har olika teknologier olika förutsättningar vad gäller t.ex. krav på transport och förvaring, även här pågår ett kontinuerligt utvecklingsarbete inom företagen. Det bör också noteras att den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kan besluta om vissa förändringar i ett godkännande utan att produktionen av vaccinet i sig förändrats. När nya stabilitetsdata presenteras av företaget kan EMA t.ex. besluta om att godkänna längre hållbarhetstider, vilket har skett för vaccinet från Pfizer/BioNTech där hållbarheten förlängts från sex till nio månader vid förvaring i minus 90 till minus 60 grader Celsius. Även för vaccinet från Moderna har hållbarhetstiden förlängts från sju till nio månader.

I tabellen nedan åskådliggörs de vaccin och vaccinkandidater som hittills varit aktuella för EMA att granska. Dessa har primärt sorterats per teknologisk plattform, sedan efter om det föreligger avtal med kommissionen eller ej. Sverige har anslutit sig till samtliga kommissionens avtal med totalt åtta vaccintillverkare. Dessutom redovisas i vilket stadium vaccinet/vaccinkandidaten befinner sig avseende granskningen av EMA. Fem vaccin är för närvarande godkända för användning inom EU. Av dessa används fyra inom EU, det femte har vid årsskiftet 2021/22 ännu inte levererats. För två vaccinkandidater föreligger avtal med kommissionen, men de är fortfarande under löpande granskning av EMA. Ett företag med avtal med kommissionen har dragit tillbaka sin ansökan om godkännande och granskningen av EMA har därför avbrutits. Dessutom granskar EMA två vaccinkandidater där kommissionen inte fört avtalsdiskussioner med respektive utvecklare. För en fördjupad redogörelse för de olika teknologierna

hänvisas till bilaga tre *Utvecklingen av vaccin mot covid-19 – en vetenskaplig översikt*.

**Tabell 5.1 Teknologiska plattformar, vaccinutvecklare, utvecklingsstatus samt eventuella avtal med kommissionen per 31 december 2021**

Teknologi	Utvecklare	Status	Avtal
Adenovirusvektorvaccin	AstraZeneca	Godkänt	Ja
Adenovirusvektorvaccin	Janssen	Godkänt	Ja
Adenovirusvektorvaccin	Gamaleya	Löpande gr.	Nej
mRNA	Pfizer/BioNTech	Godkänt	Ja
mRNA	Moderna	Godkänt	Ja
mRNA	CureVac	Avbrutet	Ja
Rekombinant proteinvaccin med adjuvans	Sanofi/GSK	Löpande gr.	Ja
Rekombinant proteinvaccin med adjuvans	Novavax	Godkänt	Ja
Inaktiverat helvirusvaccin med adjuvans	Valneva	Löpande gr.	Ja
Inaktiverat helvirusvaccin	Sinovac	Löpande gr.	Nej

*Källa:* Kommissionens, EMA:s och respektive utvecklarens webbplatser.

### 5.3 Tecknade förhandsavtal, optionsavtal samt köpeavtal om köp av vaccin mot covid-19

Sedan arbetet med de EU-gemensamma upphandlingarna påbörjades har kommissionen slutit avtal med åtta vaccintillverkare. Sverige har anslutit sig till samtliga dessa avtal. De avtal som slutits har dels varit förhandsavtal (Advance Purchase Agreements, APA), vilket innebär att avtalen slutits före det att respektive tillverkarens vaccinkandidat rekommenderats av EMA och godkänts av kommissionen. Men från våren 2021 har även köpeavtal (Purchase Agreements, PA) om ytterligare doser tecknats av kommissionen med två av de företag vars vaccin blivit godkända. Dessutom har ett optionsavtal, som inte innebär ett framtida åtagande om köp, tecknats med Sanofi/GSK.

I det följande redovisas samtliga av kommissionen ingångna avtal t.o.m. 31 december 2021 per företag i kronologisk ordning. Redovisningen omfattar förköpsavtal, optionsavtal, köpeavtal samt tilläggsavtal till köpeavtal.



### 5.3.1 AstraZeneca AB (AstraZeneca)

Det första förhandsavtalet mellan kommissionen och en vaccintillverkare, AstraZeneca, meddelades den 14 augusti 2020. Regeringen beslutade den 20 augusti 2020 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med AstraZeneca om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>14</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 21 augusti 2020 tecknade kommissionen slutligt avtal.

Avtalet avsåg ett åtagande om köp av 300 miljoner doser givet ett godkännande, samt en option att köpa ytterligare 100 miljoner doser.

AstraZenecas leveranser försenades under inledningen av 2021, i stället för avtalade leveranser om 300 miljoner doser under första halvåret 2021 så levererades 99,5 miljoner doser till EU (se även avsnitt 5.5.2). Detta ledde till att kommissionen i april 2021 inledde en process i belgisk domstol mot bolaget. I juni ålades AstraZeneca av domstolen att vid vite leverera 50 miljoner doser mellan den 26 juli och den 27 september.<sup>15</sup>

Fortsatta domstolsförhandlingar var planerade till slutet av september. Den 3 september meddelade dock kommissionen och AstraZeneca att man nått en förlikning som innebär att avtalet ändras på flera punkter. AstraZeneca ska alltjämt leverera de avtalade 300 miljoner doserna, men leverans av återstående doser ska i stället ske enligt följande: 60 miljoner doser senast den 30 september 2021, 75 miljoner doser senast den 31 december 2021 och 65 miljoner doser senast den 31 mars 2022. Förlikningen innebär också att prisavdrag kan bli aktuellt om AstraZeneca inte levererar enligt den nya planen.<sup>16</sup>

Optionen inom ramen för avtalet har inte lösts ut. Tidpunkten för kommissionen och medlemsstaterna att ta slutlig ställning till att lösa ut optionen i enlighet med avtalet har passerat.

---

<sup>14</sup> Regeringsbeslut 2020-08-20, dnr S2020/06477/FS.

<sup>15</sup> European Commission (2021-06-19). *Belgian Court orders AstraZeneca to deliver vaccine doses to the EU – Questions and Answers*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda\\_21\\_3107](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_21_3107).

<sup>16</sup> European Commission (2021-09-03). *Questions and Answers: The EU and AstraZeneca agree on COVID-19 vaccine supply and on ending litigation*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda\\_21\\_4562](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_21_4562).

### 5.3.2 Sanofi Pasteur SA och Glaxosmithkline Biologicals SA (Sanofi/GSK)

Den 18 september 2020 tecknade kommissionen avtal med Sanofi/GSK om köp av upp till 300 miljoner doser av vaccin från bolaget givet att detta blir godkänt för försäljning inom EU. Detta avtal är till skillnad från övriga ingångna avtal inte ett förköpsavtal, utan ett optionsavtal, och krävde därför inget initialt ställningstagande av regeringen.

I december 2020 meddelade bolaget en försening av utvecklingen av vaccinet. Detta då man bedömde att interimresultatet från fas I/II-studien visat på ett otillräckligt immunsvaret hos personer äldre än 49 år. Samtidigt meddelade bolaget att man avsåg att fortsätta att utveckla vaccinkandidaten med planerad marknadsintroduktion under kvartal fyra 2021. Den 22 februari 2021 meddelade företaget att man initierat en fas II-studie för att välja ut den lämpligaste antigenkoncentrationen för en fas III-studie. Den 17 maj 2021 presenterade företaget resultat från fas II-studien och meddelade samtidigt att man förväntar sig att kunna påbörja en fas III-studie inom kort.<sup>17</sup> Den 27 maj 2021 meddelade företaget att man påbörjat fas III-studien.<sup>18</sup> Studien avser att utvärdera två monovalenta vaccin (originalvirus respektive betavarianten) och ett bivalent (originalvirus plus betavarianten) vaccin. Vidare genomförs parallellt en boosterstudie.

Av avtalet med kommissionen från den 18 september 2020 framgår att kommissionen har fyra veckor på sig att bekräfta antalet doser av vaccin som ska beställas efter att Sanofi/GSK meddelat positiva fas I/II-resultat och bekräftat den volym som ska levereras. Tidsfristen på fyra veckor började löpa den 2 juli 2021. Beställningen skedde genom två delbeställningar, tranche 1 och tranche 2. Tranche 1 uppgår till 37,5 miljoner doser och tranche 2 uppgår till max 300 miljoner doser. Medlemsstaterna har möjlighet att styra mängden vaccin i tranche 2.

Regeringen beslutade den 22 juli 2021 att Sverige ska köpa vaccin från Sanofi/GSK i enlighet med det optionsavtal som kommissionen den 18 september 2020 ingick med Sanofi/GSK om upphandling av

<sup>17</sup> Sanofi (2021-05-17). *GSK, Sanofi and GSK COVID-19 vaccine candidate demonstrates strong immune responses across all adult age groups in Phase 2 trial*. [www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312](http://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312).

<sup>18</sup> Sanofi (2021-05-27). *Sanofi and GSK initiate global Phase 3 clinical efficacy study of COVID-19 vaccine candidate*. [www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-27-07-30-00-2236989](http://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-27-07-30-00-2236989).

covid-19 vaccin.<sup>19</sup> 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).

### 5.3.3 Janssen Pharmaceutica NV (Janssen)

Den 8 oktober 2020 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med Janssen.<sup>20</sup> Regeringen beslutade den 14 oktober 2020 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Janssen om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>21</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 15 oktober 2020 tecknade kommissionen slutligt avtal.

Avtalet avser ett åtagande om köp av vaccin för 200 miljoner individer givet ett marknadsgodkännande av vaccinet inom EU samt en option om vaccin för ytterligare 100 plus 100 miljoner individer. Den första optionen har löst ut till viss del inom EU men utan tilldelning till Sverige då vaccinet sedan tidigare inte använts i Sverige.<sup>22</sup>

### 5.3.4 Pfizer Inc./BioNTech Manufacturing GmbH (Pfizer/BioNTech)

Den 11 november 2020 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med Pfizer/BioNTech. Regeringen beslutade den 17 november 2020 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Pfizer/BioNTech om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>23</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 18 november 2020 tecknade kommissionen slutligt avtal. Avtalet avser ett åtagande om köp av 200 miljoner doser givet ett marknadsgodkännande av vaccinet inom EU, samt en option att köpa ytterligare 100 miljoner doser av vaccinet. Kommissionen beslutade den 15 december 2020 att lösa ut optionen.

---

<sup>19</sup> Regeringsbeslut 2021-07-22, dnr S2021/05587 (delvis).

<sup>20</sup> Janssen Pharmaceutica NV är dotterbolag till Janssen Pharmaceuticals Inc. Båda dessa är i sin tur dotterbolag till Johnson & Johnson och är en del av Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson som utgör läkemedelsdelen av det amerikanska företaget Johnson & Johnson.

<sup>21</sup> Regeringsbeslut 2020-10-14, dnr S2020/07596.

<sup>22</sup> Folkhälsomyndigheten (2021-04-22). *Internt beslut om att pausa vaccinationen med Janssens covid-19 vaccin* (ärendenr 02336-2020-1.1.1).

<sup>23</sup> Regeringsbeslut 202-11-17, dnr S2020/08348 (delvis).

Kommissionen meddelade den 8 februari 2021 att den har upprättat ett köpeavtal med Pfizer/BioNTech. Regeringen beslutade den 12 februari 2021 att Sverige ska delta i detta avtal.<sup>24</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 15 februari 2021 tecknade kommissionen slutligt avtal. Avtalet avser ett åtagande om köp av 200 miljoner doser samt en option att köpa ytterligare 100 miljoner doser av vaccinet. Kommissionen beslutade i april 2021 att lösa ut optionen.

Kommissionen meddelade den 10 maj 2021 att den har upprättat ytterligare ett köpeavtal med Pfizer/BioNTech. Regeringen beslutade den 18 maj 2021 att Sverige ska delta i detta avtal.<sup>25</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 18 maj 2021 tecknade kommissionen slutligt avtal. 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 210 miljoner av 900 miljoner doser.

### 5.3.5 CureVac AG (CureVac)

Den 17 november 2020 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med CureVac. Regeringen beslutade den 23 november 2020 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med CureVac om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>26</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 24 november 2020 tecknade kommissionen slutligt avtal. Avtalet avser ett åtagande om köp av 225 miljoner doser givet ett marknads-godkännande av vaccinet inom EU, samt en option att köpa ytterligare 180 miljoner doser av vaccinet.

Den 11 oktober 2021 meddelade CureVac till EMA att företaget drar tillbaka sin ansökan till EMA om ett marknads-godkännande. EMA meddelade dagen därpå att man avslutar den löpande granskningen av vaccinkandidaten. Företaget meddelade också att man riktar om resurserna mot att skynda på utvecklingen av ett andra gene-

---

<sup>24</sup> Regeringsbeslut 2021-02-12, dnr S2021/01411 (delvis).

<sup>25</sup> Regeringsbeslut 2021-05-18, dnr S2021/04358.

<sup>26</sup> Regeringsbeslut 2020-11-23, dnr S2020/08490 (delvis).

rationens mRNA-vaccin i samverkan med GSK.<sup>27</sup> Detta innebär att det gällande avtalet mellan företaget och kommissionen upphör att gälla och att några åtaganden mellan företaget och kommissionen respektive medlemsstaterna inte längre föreligger.

### 5.3.6 Moderna Switzerland GmbH (Moderna)

Den 25 november 2020 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med Moderna. Regeringen beslutade den 1 december 2020 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Moderna om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>28</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 2 december 2020 tecknade kommissionen slutligt avtal. Avtalet avser ett åtagande om köp av 80 miljoner doser givet ett marknadsgodkännande av vaccinet inom EU, samt en option att köpa ytterligare 80 miljoner doser. Kommissionen beslutade den 15 december 2020 att lösa ut optionen.

Kommissionen meddelade den 17 februari 2021 att den har upprättat ett köpeavtal med Moderna. Regeringen beslutade den 24 februari 2021 att Sverige ska delta i detta avtal.<sup>29</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 24 februari 2021 tecknade kommissionen slutligt avtal. 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.

Kommissionen meddelade den 22 juni 2021 att den har upprättat ett tilläggsavtal till ovan nämnda köpeavtal. Regeringen beslutade den 29 juni 2021 att Sverige ska delta i detta tilläggsavtal.<sup>30</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 29 juni 2021 tecknade kommissionen slutligt tilläggsavtal. Tilläggsavtalet innebär inte ett åtagande att köpa ytterligare doser. I stället omfattar det förändringar i det kvartalsvisa leveransåtagan-

---

<sup>27</sup> EMA (2021-10-12). *EMA ends rolling review of CVnCoV COVID-19 vaccine following withdrawal by CureVac AG*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag). CureVac (2021-10-12). *CureVac to Shift Focus of COVID-19 Vaccine Development to Second-Generation mRNA Technology*. [www.curevac.com/en/2021/10/12/curevac-to-shift-focus-of-covid-19-vaccine-development-to-second-generation-mrna-technology/](http://www.curevac.com/en/2021/10/12/curevac-to-shift-focus-of-covid-19-vaccine-development-to-second-generation-mrna-technology/).

<sup>28</sup> Regeringsbeslut 2020-12-01, dnr S2020/088886 (delvis).

<sup>29</sup> Regeringsbeslut 2021-02-24, dnr S2021/01819 (delvis).

<sup>30</sup> Regeringsbeslut 2021-06-29, dnr S2021/05319 (delvis).

det för leveranserna inom köpeavtalet. Dessutom inkluderas möjligheten att, givet godkännande, i stället erhålla uppdaterat vaccin, liksom vaccin för barn under 12 år.

Kommissionen meddelade den 26 augusti 2021 att den har upprättat ytterligare ett tilläggsavtal till ovan nämnda köpeavtal. Regeringen beslutade den 2 september 2021 att Sverige ska delta i detta tilläggsavtal.<sup>31</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 2 september 2021 tecknade kommissionen slutligt tilläggsavtal. Tilläggsavtalet innebär inte ett åtagande att köpa ytterligare doser. I stället omfattar det vissa förtydliganden avseende uppdaterade vaccin och vaccin för det som benämns boosterdosser.

### 5.3.7 Novavax, Inc. (Novavax)

Den 4 augusti 2021 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med Novavax. Regeringen beslutade den 11 augusti 2021 att Sverige ska delta i detta förhandsavtal med Novavax om upphandling av covid-19-vaccin.<sup>32</sup> 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 ett åtagande om köp av 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 2002 samt av 4 gånger 20 miljoner flexibla initiala doser för leverans under Q1–Q4 2022. Avtalet innebär att MS enbart åtagit sig att köpa 20 miljoner doser men även har möjlighet att avropa ytterligare 20 miljoner doser per kvartal under 2022. Optionen kommer utöver detta.

### 5.3.8 Valneva Austria GmbH (Valneva)

Den 10 november 2021 meddelade kommissionen att den upprättat ett förhandsavtal med Valneva. 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 allo-

---

<sup>31</sup> Regeringsbeslut 2021-09-02, dnr S2021/06179 (delvis).

<sup>32</sup> Regeringsbeslut 2021-08-11, dnr S2021/05722 (delvis).

kering kan begränsas till 10 000 doser.<sup>33</sup> Efter att samtliga medlemsstater fått möjlighet att meddela sin avsikt att delta eller inte senast den 17 november 2021 tecknade kommissionen slutligt avtal. 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.

## 5.4 Avtalsrelaterade frågor

### 5.4.1 Generellt om avtalsvillkoren

De avtal som slutits mellan kommissionen och respektive företag är inte offentliga i sin helhet. Detta innebär att utredningen inte kan lämna en detaljerad redogörelse för avtalsvillkoren. Avtalen har dock successivt offentliggjorts med viss information maskerad, efter överenskommelse mellan kommissionen och respektive företag.<sup>34</sup> Översiktligt omfattar avtalen bl.a. följande punkter;

- De avtalslutande parterna (kommissionen å medlemsstaternas vägnar och företaget).
- Specifikation av produkten, immateriella rättigheter.
- Pris per dos samt i förköpsavtalen även nivån på eventuell förskottsbetalning. Reglering av hur betalning ska ske.

---

<sup>33</sup> Regeringsbeslut 2021-11-17, dnr S2021/07421 (delvis).

<sup>34</sup> Europeiska kommissionens engelska webbplats, hämtade den 31 december 2021;

– APA mellan kommissionen och Pfizer/BioNTech:

[https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-biontech-pfizer\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-biontech-pfizer_en);

– PA mellan kommissionen och Pfizer/BioNTech: [https://ec.europa.eu/info/files/redacted-purchase-agreement-biontech-pfizer\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/redacted-purchase-agreement-biontech-pfizer_en);

– PA mellan kommissionen och Moderna:

[https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/moderna\\_pa\\_for\\_publication.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/moderna_pa_for_publication.pdf);

– APA mellan kommissionen och AstraZeneca: [https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-astrazeneca\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-astrazeneca_en);

– APA mellan kommissionen och CureVac: [https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement_en);

– PA mellan kommissionen och Moderna:

[https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/moderna\\_pa\\_for\\_publication.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/moderna_pa_for_publication.pdf);

– APA mellan kommissionen och AstraZeneca: [https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-astrazeneca\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/redacted-advance-purchase-agreement-astrazeneca_en);

– APA mellan kommissionen och CureVac: [https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement_en);

– APA mellan kommissionen och CureVac: [https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement\\_en](https://ec.europa.eu/info/files/curevac-redacted-advance-purchase-agreement_en);

– APA mellan kommissionen och Johnson & Johnson:

[https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/jj\\_apa\\_202005071550.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/jj_apa_202005071550.pdf)

– APA mellan kommissionen och Novavax:

[https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/novavax\\_purchase\\_agreement.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/novavax_purchase_agreement.pdf);

– APA mellan kommissionen och Sanofi-GSK:

[https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/apa\\_with\\_sanofi\\_gsk.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/apa_with_sanofi_gsk.pdf).

- Preliminär tidtabell för leverans (utifrån bl.a. förväntat datum för marknadsgodkännande vad gäller förköpsavtalen) samt leveranssätt.
- Vid vilka anläggningar aktiv substans och vaccin planeras produceras.
- Reglering kopplat till förseningar, avtalsbrott, produktansvar m.m.
- Villkor avseende återförsäljning och donationer.
- En Vaccine Order Form som utgör den bindande beställningen från respektive medlemsstat av den tilldelade volymen vaccin. Denna ska skickas in från respektive medlemsstat inom i avtalet angiven tid utifrån den tilldelning som kommissionen meddelar medlemsstaterna.

#### 5.4.2 Fördelning av doser mellan de länder som avtalen omfattar

Utgångspunkten är att fördelningen av doser sker utifrån ländernas befolkningens mängd (pro rata), inklusive EES-länderna Norge, Island och Liechtenstein och för några avtal även Schweiz. Sverige har därmed kunnat teckna sig för i genomsnitt 2,278 procent av doserna, alltså 2 278 000 doser per 100 miljoner avtalade doser.

Efter att avtal slutits med respektive företag har kommissionen utarbetat en allokeringstabell som meddelats länderna och företaget. Denna har sedan utgjort grunden för hur många doser respektive land kunnat beställa genom att skicka in en Vaccine Order Form (se avsnitt 5.4.1 *Generellt om avtalsvillkoren*).

Vid allokeringen måste hänsyn även tas till förutsättningarna för varje vaccin vad gäller förpackningsstorlekar, vilket kan innebära att det blir marginella avvikelser mellan pro rata-fördelningen och den slutliga fördelningen.

Inför respektive beslut om avtal har det funnits möjlighet för medlemsstaterna att meddela att man inte önskar omfattas av avtalet. När någon medlemsstat avstått från ett avtal har övriga medlemsstater som regel fått automatisk extra tilldelning efter befolkningens mängd. I något fall har medlemsstater kunnat önska ökad tilldelning därutöver. Sverige har som princip mottagit doser pro rata.



### 5.4.3 EES-länderna och Schweiz inom ramen för avtalen

Enligt de förköpsavtal och köpeavtal som kommissionen tecknat finns möjlighet för de medlemsstater som deltar i avtalen att sälja vaccindoser vidare till andra europeiska länder som inte ingår i EU. Alla medlemsstater har valt att solidariskt avstå en mindre procentandel av tilldelade doser för att sälja vidare till länderna inom EES samt Schweiz. Dessa länder har då också fått vaccin utifrån pro rata.

Sverige har åtagit sig att sälja vaccin vidare till Norge, Island samt i vissa fall Schweiz. Detta har inneburit en rent administrativ försäljning och Sverige har inte haft ansvar för att distribuera, leverera eller på annat sätt hantera vaccindoser för dessa länders räkning. Eftersom dessa länder inte är medlemmar i EU har de heller inte bidragit till det ekonomiska utrymmet inom EU:s instrument för krisstöd, Emergency Support Instrument (ESI). De har därför för de avtal som belastat krisstödsinstrumentet fått skjuta till motsvarande ekonomiska resurser. Se även avsnitt 5.8 *Finansiering*.

Sverige har även ombesörjt vidareförsäljning till en medlemsstat som initialt valde att inte ansluta sig till ett framförhandlat förköpsavtal men som sedan önskade delta.

Regeringen har genom en ändring i Fohms regleringsbrev den 26 november 2020 gett myndigheten i uppdrag att administrera de ekonomiska transaktioner som är nödvändiga för vidareförsäljning av covid-19-vaccin från Sverige.<sup>35</sup> Motsvarande uppdrag har getts även i regleringsbrevet för 2021. Det faktum att Fohm innehar ett parti-handelstillstånd har möjliggjort vidareförsäljningen, vilket beskrivs närmare i avsnitt 5.5.2 *Produktions- och leveransprocessen*.

### 5.4.4 Prissättning av vaccin mot covid-19

Priset per dos vaccin regleras för EU:s medlemsstater i avtalen mellan kommissionen och respektive företag. De avtalade priserna är inte offentliga. I kommunikationen från respektive företag, vilken bl.a. sammanfattas i denna artikel,<sup>36</sup> har olika prissättningsstrategier successivt tydliggjort. AstraZeneca och Johnson & Johnson har tidigt kommunicerat att man avser att sälja vaccinet till självkost-

<sup>35</sup> Regeringsbeslut 2020-11-26, dnr S2020/08824 (delvis).

<sup>36</sup> Sagonowsky, Eric (2020-07-21). *Where do COVID-19 vaccine players stand on pricing? So far, it's no profit, slight profit or undecided*. FiercePharma. [www.fiercepharma.com/pharma/where-do-covid-19-vaccine-players-stand-pricing-no-profit-slight-profit-or-discussions](http://www.fiercepharma.com/pharma/where-do-covid-19-vaccine-players-stand-pricing-no-profit-slight-profit-or-discussions).

nadspris och utan att göra vinst på vaccinet så länge pandemin pågår. Pfizer/BioNTech och Moderna har en mer uttalad marknadsprissättningsstrategi för sina respektive vaccin. Novavax har uttalat att man eftersträvar en globalt jämlig prissättning. Sanofi/GSK har använt uttryck som ”available and affordable”. CureVac omnämns inte i artikeln men har kommunicerat ambitionen med en prissättning som ger en etiskt försvarbar marginal till företagets investerare.

Unicef följer och återpublicerar med källhänvisningar det som kommuniceras av olika aktörer avseende bl.a. avtal och priser på en COVID-19 Vaccine Market Dashboard.<sup>37</sup> Vad gäller priset per dos så är den samlade bilden som Unicef redovisar att priset skiljer sig åt mellan de olika vaccinen men också att länder och organisationer fått betala olika pris för samma vaccin. Vidare tycks priset kunna skilja sig åt mellan initiala och senare avtal med samma företag.

Vad gäller skillnaden i prissättning mellan avtal med olika länder och organisationer bör man ha i åtanke att företag under utvecklingsarbetet i olika grad kan ha erhållit direkt och indirekt stöd genom offentliga medel från ett enskilt land eller från EU, vilket kan återspeglas i prissättningen. Detta kan då röra sig om allt från långsiktig finansiering genom offentliga forskningssatsningar till uppbyggnad av produktionskapacitet. Likaså kan avtalsvillkor avseende t.ex. ansvarsfrågor och transporter skilja sig åt, faktorer som också kan ge upphov till en prisskillnad.

Flera av artiklarna på Unicefs webbplats tar upp prisskillnader mellan vad EU respektive USA betalat för vaccin<sup>38</sup>. Här omnämns även det faktum att EU gjort förhandsbetalningar till företagen för att delfinansiera utvecklingskostnader och kostnader för uppbyggnad av produktion inom ramen för förköpsavtalen. Det är oklart om de uppgivna dospriserna är inklusive eller exklusive de förhandsbetalningar som EU finansierat via krisstödsinstrumentet.

De i artiklarna på Unicefs webbplats uppgivna dospriserna för de vaccin som använts inom EU under första halvåret 2021 ligger i span-

---

<sup>37</sup> Unicef. *COVID-19 Vaccine Market Dashboard*. [www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard](http://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard).

<sup>38</sup> Se t.ex. Birnbaum, M., Rowland, C. & Ariès, Q. (2020-12-18). *Europe is paying less than U.S. for many coronavirus vaccines*. The Washington Post. [www.washingtonpost.com/world/eu-coronavirus-vaccines-cheaper-than-united-states/2020/12/18/06677e34-4139-11eb-b58b-1623f6267960\\_story.html](http://www.washingtonpost.com/world/eu-coronavirus-vaccines-cheaper-than-united-states/2020/12/18/06677e34-4139-11eb-b58b-1623f6267960_story.html).

net 2,19–25,50 amerikanska dollar<sup>39</sup>. Det uppgivna priset för en dos av AstraZenecas vaccin skiljer sig åt mellan olika källor men ligger i spannet 2,19–3,50 amerikanska dollar. Det uppgivna dospriset för Janssens vaccin, som är ett endosvaccin, ligger på sju amerikanska dollar. Det uppgivna dospriset för Modernas vaccin skiljer sig åt mellan avtalen och ligger för det första avtalet på 18 amerikanska dollar och för det andra avtalet på 25,50 amerikanska dollar. Det uppgivna dospriset för Pfizer/BioNTechs vaccin ligger på mellan 14,70 och 23,15 amerikanska dollar, det högre priset avser det senaste avtalet.

Även om de uppgivna dospriserna inte har bekräftats av kommissionen eller företagen så bör de ändå kunna tjäna som en indikation på prisnivån för respektive vaccin. Sammantaget indikerar det ett genomsnittligt pris för en vaccindos inom EU under 2021 till mellan 12 och 15 euro.

## 5.5 Avtal och leverans av vaccin mot covid-19

### 5.5.1 Avtalade och beställda doser

Avtalen omfattar dels antalet doser, dels angivelser om leveranstider. Vad gäller förköpsavtalen är de angivna leveranstiderna preliminära och beroende av tidpunkten för eventuellt marknadsgodkännande. Vad gäller köpeavtalen är leveranstiderna fastställda för grundvolymen eftersom det vid avtalstecknandet redan föreligger ett marknadsgodkännande. Villkoren för leveranstiderna för eventuella optioner inom både förköpsavtalen och köpeavtalen skiljer sig åt mellan avtalen. Nedanstående tabell redovisar antalet avtalade doser och leveranstider utifrån avtalen när de skrevs, med beaktande av vid avtalstecknandet av förköpsavtalen gjorda bedömningar om tidpunkten för marknadsgodkännandet.

Till och med 31 december 2021 har kommissionen beslutat att köpa doserna inom optionerna för förköpsavtalet samt det första köpeavtalet med Pfizer/BioNTech. Kommissionen beslutade även den 20 december 2021 att köpa 210 av de 900 miljoner doserna inom det andra köpeavtalet. Kommissionen har även beslutat att köpa doserna inom optionerna för förköpsavtalet samt köpeavtalet med Moderna.

---

<sup>39</sup> Se t.ex. Mancini, D., Kuchler, H. & Khan, M. (2021-08-01). *Pfizer and Moderna raise EU Covid vaccine*. The Financial Times. [www.ft.com/content/d415a01e-d065-44a9-bad4-f9235aa04c1a](https://www.ft.com/content/d415a01e-d065-44a9-bad4-f9235aa04c1a).

Vad gäller köp av optionerna inom köpeavtalet med Moderna har detta reglerats genom ett tilläggsavtal som bl.a. innebär förändringar i de ursprungligen avtalade kvartalsleveranserna. Optionen inom ramen för avtalet med AstraZeneca har inte lösts ut och tidpunkten för kommissionen och medlemsstaterna att ta ställning till att lösa ut optionen i enlighet med avtalet har passerat. Den första optionen inom ramen för avtalet med Janssen har delvist lösts ut, dock utan beställning från Sverige.

Det bör även noteras att avtalet med CureVac förfallit i sin helhet, då företaget i oktober 2021 dragit tillbaka sin ansökan om marknadsgodkännande från EMA.

**Tabell 5.2 Antalet avtalade doser inklusive optioner för avtal slutna av kommissionen t.o.m. 31 december 2021**

Optioner i kursiverad stil, ej utlösta optioner inom parentes. Avtalet med CureVAc har förfallit men är med för att ge en fullständig bild

Företag	Avtalstyp	Avtalade doser (mnr)	Leveransperiod enligt avtal
AstraZeneca	APA med option	300+(100)	2021 Q1-Q3
Sanofi-GSK	Option	300	2021 Q3-Q4
Janssen	APA med option	200+(100+100)	2021 Q2-2022 Q2
CureVac	APA med option	225+(180)	2021 Q2-2022 Q4
Pfizer/BioNTech	APA med option	200+100	2020 Q4-2022 Q1
Pfizer/BioNTech	PA med option	200+100	2021 Q2-2022 Q4
Pfizer/BioNTech	PA med option	900+(900) <sup>1</sup>	2021 Q4-2023 Q4
Moderna	APA med option	80+80	2021 Q1-2021 Q4
Moderna	PA med option	150+150	2021 Q3-2022 Q4
Moderna	PA tilläggsavtal	-	-
Novavax	APA med option	100+(100)	2021 Q4-2022 Q2
Valneva	APA med option	27+(33)	2022 Q2-2022 Q3
<b>Summa inkl. optioner</b>		<b>4 625</b>	

<sup>1</sup> Kommissionen har beslutat att köpa 210 miljoner doser inom optionen.

Källa: Kommissionens webbplats och avtalen med respektive företag.

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

I tabellen nedan redovisas två uppgifter. Dels det antal vaccindoser som Sverige beställt per den 15 december 2021 av de vaccin som är godkända av kommissionen. Dels det totala antalet vaccindoser som Sverige har beställt enligt avtal. I dessa summor ingår inte vaccinet från CureVac i och med att detta avtal har förfallit. Inte heller ingår

optionerna avseende AstraZenecas vaccin. Det bör i sammanhanget också erinras om den pågående donations- och vidareförsäljningsverksamheten av vaccin. En del av de doser som redovisas i tabellen kommer följaktligen inte att levereras till Sverige utan i stället doneras eller vidareförsäljas.

**Tabell 5.3 Antalet beställda doser till Sverige för avtal slutna t.o.m. 31 december 2021**

I volymerna ingår enbart utlösta optioner. Dock ingår inte den delvis utlösta optionen om 210 mnr doser av vaccin från Pfizer/BioNTech då allokeringen av dessa doser inte är fastställd. Vaccinet från CureVac har exkluderats då detta avtal har förfallit

Företag	Beställda doser av godkända vaccin	Beställda doser från samtliga avtal
AstraZeneca	7 464 056	7 464 056
Sanofi-GSK	4 900 000	4 900 000
Janssen	4 555 166	4 555 166
Pfizer/BioNTech	35 128 249	35 128 249
Moderna	14 364 000	14 364 000
Novavax	4 138 000	4 138 000
Valneva	0	10 000
<b>Summa</b>	<b>70 549 471</b>	<b>70 559 471</b>

*Källa:* Regeringskansliet/Socialdepartementet.

## 5.5.2 Produktions- och leveransprocessen

Processen för att utveckla och producera vaccin är komplicerad och sker i regel sekventiellt, över ett antal år. Större investeringar i produktionskapacitet görs först när företaget bedömer att läkemedlet kommer att godkännas. Vid framtagningen av vaccin mot covid-19 har kliniska studier, godkännandeprocess och utbyggnad av produktionskapaciteten löpt parallellt. Normalt sett vid denna typ av läkemedelsproduktion håller företagen även lager för att balansera eventuella störningar i produktionen och ändå kunna säkerställa leverans utifrån efterfrågan.

Vad gäller leveranserna för covid-19-vaccinerna gäller den första osäkerhetsfaktorn marknadsgodkännandet. Förköpsavtalen har slutits medan de kliniska studierna fortfarande pågått, vilket innebär att det inte funnits någon garanti för ett godkänt vaccin. När väl marknadsgodkännandet finns på plats kan utmaningar kvarstå vad gäller sta-

bilitet i den befintliga produktionen och fortsatt utbyggnad av produktionskapacitet men även ofta utmaningar som kan hänföras till tillgång till olika insatsvaror och personal med rätt kompetens.

De initiala avtalen, både förköpsavtal och köpeavtal, har reglerat leveranserna per kvartal. För förköpsavtalen har de avtalade leveranstiderna utgått från ett preliminärt tidsintervall för marknadsgodkännandet och kunnat justeras om detta förändrats. De avtal och tilläggsavtal som tecknats under 2021 har i stället bindande leveransvolym per månad med olika former av finansiella straffsatser om företagen inte kan leverera. Vad gäller de vaccin som hittills godkänts och där leveranserna påbörjats, det vill säga de från AstraZeneca, Janssen, Moderna och Pfizer/BioNTech, har enbart Pfizer/ BioNTech levererat de avtalade volymerna till EU inom de i de initiala avtalen angivna tidsintervallen, dvs. per kvartal.

I mitten av januari 2021 aviserade Pfizer/BioNTech förseningar med kort varsel, vilket bl.a. innebar en minskning av den förväntade volymen med cirka 15 procent per vecka under en månads tid. Anledningen var en omställning av produktionen som skulle medge en betydande ökning av produktionen under första kvartalet. På liknande sätt meddelade Moderna i ett sent skede att leveranserna under februari skulle minska, även det för att genomföra en utbyggnad av produktionskapacitet. Dessa leveransstörningar i början av året var dock relativt kortvariga och medförde inte att de avtalade volymerna per kvartal inte levererades från företagen. Under våren 2021 blev leveransprognoserna från Pfizer/BioNTech och Moderna successivt något mer stabila och långsiktiga avseende leveranser per månad och kvartal. Men även under sommaren och hösten 2021 har leveransbekräftelserna ofta kommit i ett sent skede, vilket fortsatt att påverka planeringen och genomförandet av vaccinationsarbetet.

I sammanhanget kan också noteras att produktinformationen för vaccinet från Pfizer/Biontech ändrades i mitten av januari 2021 på så sätt att en enskild vial därefter bestämdes innehålla sex doser vaccin, mot initialt fem. Eftersom avtalen utgår från antalet doser som ska levereras minskade antalet förpackningar som skickades till medlemsstaterna utifrån detta. Möjligheten att få ut sex doser ur en enskild vial påverkades dock av tillgången till sprutor och kanyler med låg ”spillvolym”.<sup>40</sup> När detta stod klart för regionerna fanns inte denna

---

<sup>40</sup> EMA (2021-01-08) *Extra dose from vials of Comirnaty COVID-19 vaccine*. [www.ema.europa.eu/en/news/extra-dose-vials-comirnaty-covid-19-vaccine](http://www.ema.europa.eu/en/news/extra-dose-vials-comirnaty-covid-19-vaccine).

typ av utrustning att köpa på marknaden, utan man fick inledningsvis fortsätta att använda de sprutor och kanyler som köpts in sedan tidigare. Förutsättningarna för att få ut sex doser ur en vial skilde sig därför åt mellan regionerna. Fohm har inte publicerat statistik över hur många doser som administrerats per vial innehållande vaccin från Pfizer/BioNTech.

De största avvikelserna mellan avtal, leveransprognoser och faktiska leveranser står AstraZeneca och Janssen för. Under första kvartalet 2021 levererade AstraZeneca cirka 30 miljoner doser i stället för 120 miljoner. Under andra kvartalet levererades cirka 70 miljoner doser i stället för 180 miljoner. Under första halvåret 2021 levererades alltså knappt 100 miljoner doser av avtalade 300 miljoner till EU. Vaccin från AstraZeneca har levererats till Sverige t.o.m. maj 2021. Då vaccinet i Sverige från den 25 mars enbart rekommenderats för personer över 65 år har behovet av vaccinet successivt minskat i takt med den ökande vaccinationsgraden i åldersgruppen. Fohm beslutade därför i juli 2021 att successivt upphöra med användningen av vaccinet.<sup>41</sup> Det svenska överskottet av vaccinet har sedan maj 2021 donerats till Covax (se även avsnitt 6.2 *Sveriges donationer av vaccin mot covid-19*). Även Janssen har haft betydande produktionsproblem, sedan leveransstarten i april 2021 har enbart 30 miljoner doser levererats t.o.m. kvartal tre 2021, att jämföra med den avtalade volymen om att leverera 175 miljoner doser under denna period. Detta har inte påverkat vaccinationen i Sverige då vaccinet inte använts i här i enlighet med beslut från Fohm.

Fram t.o.m. december 2021 har Pfizer/BioNTech och Moderna levererat vaccin till Sverige i enlighet med avtalen. Från oktober 2021 har leveranserna av vaccin från Moderna till Sverige justerats ner utifrån de faktiska behoven och under november och december 2021 har inga leveranser skett. Detta utifrån ambitionen att i stället vidareförsälja eller donera det vaccinöverskott som successivt uppstår inom Sverige och EU. Kommissionen har även slutit en överenskommelse med Moderna att flytta avtalade leveranser av vaccinet från kvartal fyra 2021 till 2022. På så sätt minskas ett förväntat överskott inom EU under 2021, samtidigt som andra länder kan få tidigareläggning av avtalade leveranser från Moderna.

---

<sup>41</sup> Folkhälsomyndigheten (2021-07-23). *Användning av AstraZenecas vaccin avvecklas*. [www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/juli/anvandning-av-astrazenecas-vaccin-avvecklas/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/juli/anvandning-av-astrazenecas-vaccin-avvecklas/).

För att köpa, sälja, lagra eller exportera läkemedel behövs ett tillstånd för partihandel från Läkemedelsverket (LV).<sup>42</sup> Fohm innehar sedan tidigare ett sådant partihandelstillstånd. I enlighet med detta har Fohm köpt vaccinerna från läkemedelsbolagen utifrån kommissionens avtal med respektive företag. Fohm har därefter sålt vaccin vidare till regionerna för noll (0) kronor, utifrån att staten står för vaccinkostnaden. Genom denna vidareförsäljning övergår ägande och därmed ansvaret för vaccinerna till regionerna. Fohm:s partihandelstillstånd har även möjliggjort att Sverige kunnat vidareförsälja vaccin till Norge och Island. Samtliga vaccin har inledningsvis fördelats regionalt inom Sverige utifrån nyckeltal framtagna av Fohm baserade på befolkningens mängd och ålderssammansättning i respektive region.

De avtal som kommissionen tecknat omfattar ett åtagande för respektive företag, förutom för Pfizer/BioNTech, att leverera vaccinet till ett centralt mottagningsställe (hub) i respektive land i enlighet med specifikationer i respektive avtal. Vid genomförd leverans till mottagningsstället övergår ägandeskapet och ansvaret för hanteringen av vaccinet till respektive medlemsstat. Pfizer/BioNTechs vaccin har i stället levererats av företaget direkt till ett antal regionala mottagningsställen. Från och med september 2021 har vaccinet även levererats till Fohm:s centrala hub, för senare distribution till regionerna. Att detta vaccin distribuerats direkt till regionala hubbar beror på de särskilda krav avseende hantering och frysförvaring som gäller för vaccinet.

Respektive medlemsstat har angivet mottagningsstället (mottagningsställena för vaccinet från Pfizer/BioNTech) i den Vaccine Order Form som skickats till företaget. I Sverige är det Fohm som ansvarar för det centrala mottagningsstället och dess verksamhet. Det är även Fohm som ansvarar för transportererna ut till de regionala mottagningsställena för samtliga vaccin förutom det från Pfizer/BioNTech samt för den hantering som krävs avseende t.ex. ompackning och ommärkning för att kunna genomföra leveranserna. Regionerna ansvarar för de regionala hubbarna.

För att ge förutsättningar för att kunna planera för genomförandet av vaccinationerna inom respektive land har företagen dock behövt tillhandahålla en mer detaljerad leveransinformation, både på månads- och veckonivå. Det kan konstateras att denna information ofta kommit i ett sent skede och varit behäftad med stora osäker-

<sup>42</sup> Läkemedelsverket (2021-03-02). [www.lakemedelsverket.se/sv/handel-med-lakemedel/partihandel](http://www.lakemedelsverket.se/sv/handel-med-lakemedel/partihandel).



heter, vilket lett till betydande utmaningar både kommunikativt och reellt, inte minst på regional och kommunal nivå. Ändringar i leveransinformationen har oftast inneburit neddragningar av tidigare lämnad information om leveransvolym. Som ett resultat av detta har regionernas planering för genomförandet av massvaccinationen behövt ändras med kort varsel vid ett flertal tillfällen, särskilt under första halvåret 2021. Trots dessa utmaningar har vaccinationerna enligt regionerna genomförts i den takt som vaccin levererats och kapaciteten för att vaccinera har under lång tid varit större än vaccintillgången. Den överkapacitet vad gäller lokaler och personal som blivit en följd av försenade leveranser har varit ineffektiv och kostsam.

Det föreligger också ett antal begränsningar vad gäller bl.a. förvaring och hantering av vaccinerna när de väl har levererats till Sverige. Detta kan t.ex. avse kraven på frysförvaring och hållbarhetstider kombinerat med kapaciteten att förvara vaccinerna i både nationella och regionala hubbar. Vaccinet från Pfizer/BioNTech, som levereras direkt till regionala hubbar, levereras i förpackningar med 1 170 doser. Detta kan enligt Fohms bedömning riskera att innebära stora kassationer när en mindre del av befolkningen ska vaccineras och dessa personer är spridda över landet.<sup>43</sup> Möjligheten att kunna bryta dessa förpackningar vid nationella hubben har diskuterats mellan Fohm och LV, något som normalt sett inte är tillåtet. Samtidigt har ett utvecklingsarbete pågått inom företaget för att ta fram mindre förpackningar och sådana kommer successivt att introduceras tidigt under 2022.

En utmaning generellt i arbetet har varit de komplexa kommunikationskedjorna. Leveransinformation som tillhandahålls vid möten på EU-nivå mellan respektive företag, kommissionen och medlemsstaterna har t.ex. tagit tid att förmedla till den nationella företagsrepresentationen och den nationella myndighet som ansvarar för att ta emot leveranserna och har ofta krävt flera kontakter för att verifiera. Vikten av att hela tiden förmedla korrekt och faktabaserad information om produktions- och leveransstörningar har beaktats av alla aktörer under hela processen, utifrån att detta bidrar till en hög trovärdighet för vaccinen och ytterst vaccinationsviljan.

---

<sup>43</sup> Folkhälsomyndigheten (2021-10-01), dnr 02570-2021. *Folkhälsomyndighetens återrapportering av regeringsuppdrag – Delredovisning att bedöma och redovisa kommande behov av vaccin mot covid-19*, s. 16.

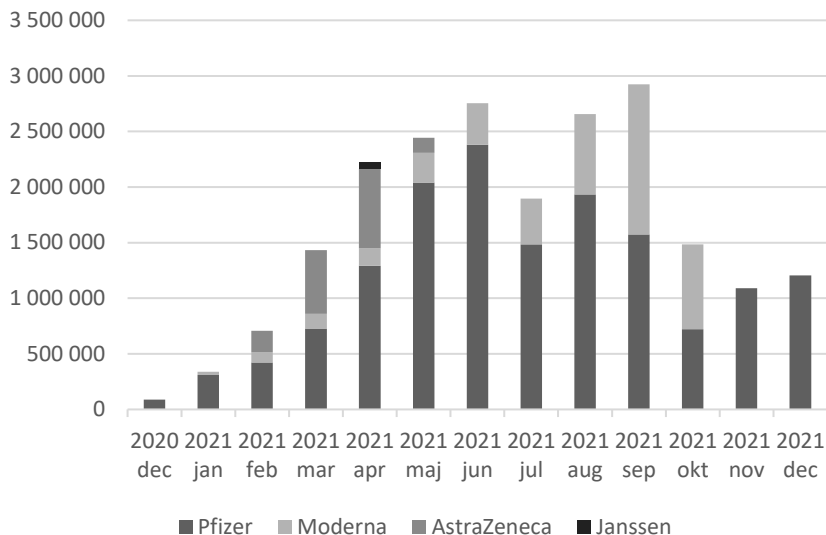
### 5.5.3 Genomförda leveranser av vaccin mot covid-19 till Sverige

Figur 5.2 och figur 5.3 nedan åskådliggör de totala leveranserna till Sverige av vaccin mot covid-19 t.o.m. december 2021.

Figur 5.2 visar de månadsvisa vaccinleveranserna uppdelat per vaccin från och med december 2020, då de första vaccindoserna levererades från Pfizer/BioNTech. Vaccin från Moderna började levereras i januari 2021 och vaccin från AstraZeneca började levereras i februari 2021. Sista leveransen av vaccin från AstraZeneca gjordes i maj 2021. I april 2021 levererades en mindre mängd vaccin från Janssen. Detta vaccin har inte använts i Sverige. Under november och december 2021 levererades enbart vaccin från BioNTech/Pfizer. I leveransvolymer för december 2021 är 6 000 doser pediatriiskt vaccin inkluderade. Av de levererade vaccinen har 94 000 doser av vaccin från AstraZeneca och 55 000 doser av vaccin från Janssen lånats ut till andra länder inom EU/ESS. Dessa doser kommer sannolikt att doneras vid återlämnandet. Dessutom har 1 000 000 doser av vaccin från Moderna donerats utanför EU/ESS. Merparten av de vaccin som doneras levereras inte till Sverige utan leveransen sker i stället direkt från produktionsanläggningen, ofta samordnat med donationer från andra medlemsstater. Se även avsnitt 6.2 *Sveriges donationer av vaccin mot covid-19* för en redogörelse för det samlade donationsarbetet.

**Figur 5.1 Månadsvisa vaccinleveranser till Sverige per vaccin**

Levererade doser per företag och månad t.o.m. december 2021.  
Volymerna inkluderar även donerade vaccindoser när dessa donerats efter leverans till Sverige



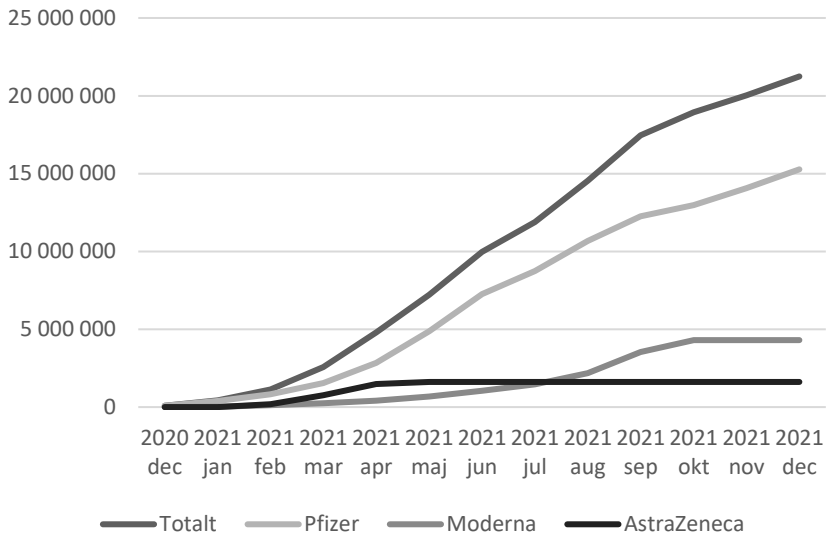
*Källa:* Folkhälsomyndigheten.

Anm. För Janssens vaccin har två mindre inleveranser skett i april 2021 till nationell hub i Sverige, men vaccinet har inte använts efter beslut från Folkhälsomyndigheten.

Den ackumulerade vaccinleveransen framgår av figur 5.2 och baseras på samma data som figur 5.1, förutom att vaccinet från Janssen har utslutits. Totalt har 21 187 635 doser vaccin levererats till Sverige t.o.m. 31 december 2021. Som framgår av figuren är merparten av det vaccin som levererats t.o.m. detta datum vaccin från Pfizer/BioNTech, 72 procent, följt av vaccin från Moderna, 22 procent. Vaccinet från AstraZeneca utgör 8 procent.

**Figur 5.2 Ackumulerade vaccinleveranser till Sverige per vaccin**

Levererade doser per månad t.o.m. december 2021

*Källa:* Folkhälsomyndigheten.

Anm. Leveransen av Janssens vaccin i april 2021 ingår i totalen.

## 5.6 Godkännande av vaccin mot covid-19

### 5.6.1 Process för godkännande av läkemedel med fokus på vaccin mot covid-19

Processen för att introducera ett nytt läkemedel på marknaden inleds med att ett företag ansöker om godkännande. Godkännandet förutsätter att det ansökande företaget kan visa att nytta-risk-balansen är positiv, dvs. att den sammanvägda bedömningen av nyttan överstiger den sammanvägda bedömningen av risken. Det regulatoriska systemet för läkemedel inom EU samt Island, Liechtenstein och Norge bygger på samverkan mellan ländernas nationella myndigheter (i Sverige LV) och EMA.

Det finns fyra procedurer för att ansöka om att få läkemedel för människor godkända för försäljning i Sverige:

- den centrala proceduren,
- den decentrala proceduren,

- proceduren för ömsesidigt erkännande, och
- den nationella proceduren.

För samtliga procedurer är det gemensamma EU-regler<sup>44</sup> som avgör vilken dokumentation som krävs för att godkännande för försäljning ska kunna ges.

De covid-19-vaccin som används i Sverige har hanterats i den centrala proceduren som är obligatorisk för läkemedel med ny aktiv substans och nya vaccinteknologier. I den centrala proceduren står de nationella myndigheterna, under ledning av två rapportörer (medlemsstater) för den vetenskapliga värderingen av det nya läkemedlet som därefter behandlas i vetenskapliga kommittéer med nationella delegater vid regelbundna möten inom EMA.

EMA ansvarar, genom sin vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), för centrala ansökningar om godkännande för försäljning. Under pandemin har även en EMA Task Force (ETF) inrättats som är rådgivande till bl.a. CHMP.

Det är sedan kommissionen som fattar det formella beslutet om godkännande i den centrala proceduren. När godkännande har getts är det giltigt i hela EU samt Island, Liechtenstein och Norge.

Kommissionen har 67 dagar på sig att fatta det formella beslutet om godkännande efter att CHMP rekommenderat detta. Kommissionens beslut om att godkänna covid-19 vaccin har dock fattats betydligt fortare, ofta samma dag som CHMP gett rekommendationen.

Kunskap om ett läkemedel genereras under hela dess livscykel. Vid granskning av dokumentation inför rekommendation om godkännande ställer EMA också krav på uppföljning, särskilt om godkännandet är villkorat. Sällsynta biverkningar är oftast inte kända vid godkännandet och fler populationer kan behöva undersökas. Företagen åläggs därför att göra uppföljningsstudier. Biverkningsrapportering men även effekt- och säkerhetsresultat från prövningar efter godkännandet följs upp och rapporteras till ansvariga läkemedelsmyndigheter och EMA med regelbundna intervall. Dessa behandlas med regelbundenhet i EMA:s säkerhetskommitté för läkemedel, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). För varje vaccin har EMA:s säkerhetskommitté en så kallad PRAC-rapportör som oftast är till-

---

<sup>44</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, EGT L 311, 28.11.2001, s. 67–128.

verkarens nationella läkemedelsmyndighet. Företaget väljer även en s.k. Supervisory Authority (SA) som är en nationell läkemedelsmyndighet inom samma eller ett annat EU/ESS-land. Ofta väljs det land där företaget har placerat sin centrala så kallade master file för farmakovigilans. SA-myndigheten ansvarar genom tillsyn för system för farmakovigilans i vilket biverkningsrapporteringen ingår. LV är SA för AstraZenecas vaccin. En värdering av en ansökan om godkännande omfattar således den vid tidpunkten för ansökan tillgängliga kunskapen och en bedömning av företagets planer att generera ytterligare kunskap i framtiden. Eftersom samtliga covid-19-vacciner hittills fått villkorat godkännande görs omprövning av godkännandet årligen tills de överenskomna villkoren uppfyllts.

### Löpande granskning (rolling review)

När det råder en kritisk situation i samhället som beror på ett omfattande sjukdomsutbrott kan EMA behöva påskynda processen med att få tillgång till mediciner eller vacciner. En möjlighet är då att genomföra en löpande granskning, en s.k. *rolling review*. Det innebär att man i pågående läkemedelsstudier löpande granskar alla de data som behövs för godkännandet så snart de blir klara. Detta såväl avseende kvalitet som säkerhet och effekt, och sker alltså innan den formella ansökan har skickats in av företaget. När sedan ETF inom EMA bedömer att det finns tillräckligt med kliniska data kan ansökan skickas in. I normala fall ska all dokumentation om effekt, säkerhet och kvalitet skickas in samtidigt i en ansökan innan utvärderingsarbetet kan inledas. Löpande granskning effektiviserar och påskyndar därmed CHMP:s arbete inför beslut om rekommendation eller avslag av marknadsgodkännande. Förfarandet ändrar dock inte de grundläggande kraven på att vaccinet ska vara säkert, effektivt och hålla god kvalitet för att kunna bli godkänt.

De covid-19-vaccin såväl som andra covid-19-behandlingar som har godkänts av kommissionen och använts i Sverige har hanterats genom löpande granskning innan ansökan om godkännande skickats in av företagen.

Enligt regelverket har kommissionen 67 dagar på sig att fatta det formella beslutet om godkännande efter att CHMP lämnat en rekommendation om godkännande. I normala fall brukar detta ta en till två

månader. Efter CHMP:s första rekommendation om godkännande av vaccin mot covid-19 hade medlemsländerna möjlighet att ansöka om ett tillfälligt tillstånd för distribution<sup>45</sup> av vaccinet. I Sverige fanns möjligheten att ansöka om beredskapslicens i enlighet med LV:s föreskrifter (HSLF-FS 2018:25). Kommissionen har dock hittills fattat de formella besluten om godkännande av vaccin mot covid-19 i så nära anslutning till CHMP:s rekommendation, ibland samma dag, att ansökan om tillfälligt tillstånd för distribution inte varit aktuell att lämna in.

### Villkorat godkännande

Samtliga vaccin mot covid-19 som är godkända och används i Sverige har beviljats ett s.k. villkorat marknadsgodkännande (*conditional marketing authorisation*, CMA). Denna typ av godkännande baseras på en mindre mängd data än vad som normalt krävs och används när det finns ett medicinskt behov som behöver tillgodoses. Ett villkorat marknadsgodkännande kan beviljas om tillgängliga data tillåter att dra en slutsats om att nyttan överväger riskerna så att produkten bedöms kunna användas i enlighet med produktinformationen. Exempel på data som kan utgöra villkor som ställs är t.ex. relaterade till tillverkningsprocessen eller uppföljande/kompletterande data från kliniska studier som kan bekräfta de data som ligger till grund för godkännandet. När ett läkemedel har beviljats villkorat marknadsgodkännande sätts även tidsfrister inom vilka företaget måste lämna in data för att uppfylla de ställda villkoren. Ett villkorat godkännande kan omvandlas till ett vanligt godkännande när villkoren är uppfyllda. I väntan på detta omvärderas godkännandet årligen.

För samtliga covid-19-vacciner görs säkerhetsuppföljning av alla data månatligen, åtminstone under de första sex månaderna.

Det är inte ovanligt att nya läkemedel får ett villkorat godkännande. Under 2020 fick 13 av 97 nya läkemedel ett villkorat godkännande.<sup>46</sup> Samtidigt kan konstateras att andelen tycks ha ökat under åren sedan

<sup>45</sup> Artikel 5.2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, EGT L 311, 28.11.2001, s. 67–128, ändrad genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, EGT L 136, 30.04.2004 s. 34–57.

<sup>46</sup> EMA (2021). *Annual report 2020 – The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2020*. [www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/human-medicines.html](http://www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/human-medicines.html).

möjligheten infördes år 2006. Under tioårsperioden 2006–2016 fick totalt 30 nya läkemedel ett villkorat godkännande i den centrala proceduren.<sup>47</sup>

### Villkorat godkännande kontra nationella nödgärder

En ytterligare möjlighet för en EU-medlemsstat att börja använda ett vaccin är genom det som kommissionen kallar *emergency use authorisation*, EUA. Detta regleras på nationell nivå men baseras på EU-regler. På svenska har detta förfarande allmänt kommit att benämnas nödgodkännande, vilket dock inte är en term i svensk rätt. Förfarandet kallas tillfälligt tillstånd till distribution<sup>48</sup> i EU-rätten och aktualiserar ett förfarande som kan mynna ut i ett tillstånd till försäljning på grund av särskilda skäl enligt 4 kap. 10 § läkemedelslagen (2015:315).

Sverige, liksom de flesta av unionens övriga medlemsstater, har inte valt att inte använda sig av denna regulatoriska nödgärd.

Vid ett villkorat marknadsgodkännande har det företag som innehar marknadsföringstillståndet ansvar för läkemedlet och dess säkerhet.

När ett läkemedel däremot ges det som benämns tillfälligt tillstånd till distribution enligt direktiv 2001/83/EG av en enskild medlemsstat måste medlemsstaten enligt samma direktiv genom nationella regler frånta det företag som innehar marknadsförings- och tillverkningsstillståndet administrativt och civilrättsligt ansvar för läkemedlet.<sup>49</sup>

Vid ett villkorat godkännande bedömer EMA all information som krävs för att komma till slutsatsen att nyttan överväger eventuella risker med läkemedlet. Exempelvis krävs vid en ansökan om ett villkorat godkännande, utöver den data som visar på säkerhet och effektivitet, även ytterligare information. Detta kan t.ex. avse information om populationen som ska få vaccinet, vaccinets kvalitet och renhetsgrad, tillverkning, kontroll av batcher, att krav för internationella laboratorietester och kliniska studier har följts, typ av immunsvaret, biverkningar inom olika populationer såsom äldre och gravida samt

---

<sup>47</sup> EMA (2017). *Conditional marketing authorisation – Report on ten years of experience at the European Medicines Agency*. [www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf).

<sup>48</sup> Artikel 5.2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, EGT L 311, 28.11.2001, s. 67–128. Detta skulle för svensk del aktualisera ett förfarande enligt 4 kap. 10 § läkemedelslagen.

<sup>49</sup> Artikel 5.3 i direktiv 2001/83/EG.



hur risker kommer att övervakas och följas upp när vaccinet är godkänt.

När en medlemsstat däremot väljer att godkänna ett vaccin för tillfällig distribution enligt EU-rätten (särskilt försäljningstillstånd som det benämns i läkemedelslagen) är det upp till medlemsstaten att granska och bedöma vilka data som behövs för att bevilja ett sådant. Detta innebär att lägre krav vad gäller såväl data som andra åtaganden kan ställas av medlemsstaten.<sup>50</sup> Det kan t.ex. gälla krav på vilken data som krävs, t.ex. storlek på kliniska prövningar eller säkerhets- och effektivitetsdata. Dock bör nämnas att EMA har möjligheten att enligt artikel 5.3 i ovan nämnda direktiv göra en datagenomgång och ge rekommendationer till stöd för medlemsstaternas egna bedömningar om de vill fatta beslut om tillfällig distribution enligt artikel 5.2.

Ungern har, vad utredningen erfar, som enda EU-medlemsstat valt att utifrån nationella regulatoriska verktyg godkänna vaccinerna från de kinesiska bolagen Sinopharm och CanSino samt det ryska vaccinet Sputnik V. Dessa har ännu inte har ansökt om villkorade godkännanden hos EMA. Ungern har även godkänt AstraZenecas vaccin tillverkat i Indien, en produktionsanläggning som inte är godkänd av EMA.<sup>51</sup>

## Nationell rekommendation för användning

Varje läkemedel, däribland vacciner, godkänns med en indikation för användning avseende exempelvis vilka grupper som kan erbjudas läkemedlet, antal doser, intervall mellan doser och dylikt. På nationell nivå kan respektive lands hälsomyndighet, i Sverige Fohm, inom ramen för angiven indikation meddela begränsande rekommendationer som skiljer sig från indikationen för läkemedlet. För vaccinerna mot covid-19 har det varit tydligt att många länder, såväl inom som utanför EU, har haft begränsande rekommendationer avseende användningen som

<sup>50</sup> European Commission. *Questions and answers on COVID-19 vaccination in the EU*. Hämtat 2021-10-05 från [https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/questions-and-answers-covid-19-vaccination-eu\\_en](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/questions-and-answers-covid-19-vaccination-eu_en).

<sup>51</sup> OGYÉI National Institute of Pharmacy and Nutrition (2021). *OGYÉI issued a temporary authorization for distribution of the product for emergency use*. [https://ogyei.gov.hu/ogyei\\_issued\\_a\\_temporary\\_authorization\\_for\\_distribution\\_of\\_the\\_product\\_for\\_emergency\\_use](https://ogyei.gov.hu/ogyei_issued_a_temporary_authorization_for_distribution_of_the_product_for_emergency_use). Komuves, A & Dunai, M. (2021-03-22). *Hungary approves new Chinese vaccine, and CoviShield for emergency use*. Reuters. [www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/hungary-approves-new-chinese-vaccine-covishield-emergency-use-2021-03-22/](http://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/hungary-approves-new-chinese-vaccine-covishield-emergency-use-2021-03-22/). France24 (2021-02-12). *Hungary to start Covid-19 vaccinations with Russia's Sputnik V, bypassing EU regulator*. [www.france24.com/en/europe/20210212-hungary-to-start-covid-19-vaccinations-with-russia-s-sputnik-v-bypassing-eu-regulator](http://www.france24.com/en/europe/20210212-hungary-to-start-covid-19-vaccinations-with-russia-s-sputnik-v-bypassing-eu-regulator).

har skiljt sig ifrån indikationen angiven i produktresumén för respektive vaccin.

Ett exempel är vaccinet från AstraZeneca som av EMA och kommissionen godkändes för användning för 18-åringar och äldre. Flera medlemsländer rekommenderade dock inledningsvis vaccinet för personer under 60 eller 65 års ålder. Detta då resultaten från de kliniska prövningarna initialt gav otillräckligt underlag för att utvärdera effekten och därmed rekommendera vaccinet för personer över 65 år. Senare, när ytterligare resultat presenterats från de kliniska prövningarna, ändrades rekommendationen till att använda vaccinet för samtliga åldersgrupper. Därefter, när en risk för sällsynta men allvarliga biverkningar identifierats<sup>52</sup>, övergick många länder till att enbart använda vaccinet till de *över* 60 eller 65 år. Samtidigt erbjöds yngre personer, som fått en första dos av AstraZenecas vaccin, ett mRNA-vaccin (Pfizer och Moderna) som andra dos. Denna vaccinering med två olika vaccin har skett utanför de godkännanden som EMA och kommissionen meddelat (användning utanför regulatoriskt godkänd indikation, s.k. *off label*). Sådan användning är inte ovanlig på vaccinområdet då indikationen (användningsområdet) i produktresumén för vaccin i allmänhet hänvisar till nationella rekommendationer.

Det bör nämnas att även Janssens vaccin konstaterades vara förknippat med samma typ av ovanliga biverkningar som AstraZenecas vaccin<sup>53</sup>. Mot bakgrund av vaccinets egenskaper och det aktuella läget för vaccinationsinsatsen i Sverige beslutade Fohm att pausa vaccinationen med Janssens covid-19 vaccin.<sup>54</sup> Eftersom behovet av vaccin för åldersgruppen över 65 redan var fyllt när leveranserna av Janssens vaccin startade innebär detta att vaccinet hittills inte har använts i Sverige.

---

<sup>52</sup> EMA (2021-05-21). *Vaxzevria: further advice on blood clots and low blood platelets*. [www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-further-advice-blood-clots-low-blood-platelets](http://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-further-advice-blood-clots-low-blood-platelets)

<sup>53</sup> EMA (2021-04-20). *COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets*. [www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood](http://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood).

<sup>54</sup> Fohm (2021-04-22). *Internt beslut om att pausa vaccinationen med Janssens covid-19 vaccin* (ärendenr 02336-2020-1.1.1).

## 5.6.2 Vaccin med villkorat marknadsgodkännande

### Comirnaty från Pfizer/BioNTech

Pfizer/BioNTech lämnade in en ansökan om löpande granskning den 6 oktober 2020.<sup>55</sup> Den 1 december 2020 lämnade företagen in en ansökan om villkorat marknadsgodkännande.<sup>56</sup> Den 21 december 2020 rekommenderade CHMP ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet Comirnaty, utvecklat av Pfizer/BioNTech för personer 16 år och uppåt.<sup>57</sup> Senare samma dag gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet.<sup>58</sup> Den 28 maj 2021 meddelade EMA att man rekommenderar en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att även inkludera barn mellan 12 och 15 år.<sup>59</sup> Den 4 oktober 2021 meddelade EMA att en påfyllnadsdos (boosterdos) kan övervägas för personer som är 18 år och äldre cirka sex månader efter den andra dosen.<sup>60</sup> Den 25 november 2021 meddelade EMA att man rekommenderar en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att även inkludera barn mellan 5 och 11 år.<sup>61</sup>

### Spikevax (tidigare COVID-19 Vaccine Moderna) från Moderna

Den 16 november 2020 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccin utvecklat av Moderna.<sup>62</sup> Den 1 december 2020 lämnade företaget in en ansökan om villkorat marknadsgodkännande.<sup>63</sup>

---

<sup>55</sup> EMA (2020-10-06). *EMA starts second rolling review of a COVID-19 vaccine.*

[www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-covid-19-vaccine](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-covid-19-vaccine).

<sup>56</sup> EMA (2020-12-01). *EMA receives application for conditional marketing authorisation of COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-mrna-vaccine-bnt162b2](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-mrna-vaccine-bnt162b2).

<sup>57</sup> EMA (2020-12-21). *EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu).

<sup>58</sup> Översikt över EU-beslut om godkännande för försäljning av läkemedel fr.o.m.

21 december 2020 t.o.m. 21 december 2020, EUT C 447, 24.12.2020, s. 1.

<sup>59</sup> EMA (2021-05-28). *First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU.*

[www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu).

<sup>60</sup> EMA (2021-10-04). *Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters.* [www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters](http://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters).

<sup>61</sup> EMA (2021-11-25). *Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11.* [www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11](http://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11).

<sup>62</sup> EMA (2020-11-16). *EMA starts rolling review of mRNA COVID-19 vaccine by Moderna Biotech Spain, S.L.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-mrna-covid-19-vaccine-moderna-biotech-spain-sl](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-mrna-covid-19-vaccine-moderna-biotech-spain-sl).

<sup>63</sup> EMA (2020-12-01). *EMA receives application for conditional marketing authorisation of Moderna COVID-19 vaccine.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-moderna-covid-19-vaccine](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-moderna-covid-19-vaccine).

Den 6 januari 2021 rekommenderade CHMP ett villkorat marknads- godkännande för vaccinet COVID-19 Vaccine utvecklat av Moderna för personer 18 år och uppåt.<sup>64</sup> Senare samma dag gav kommissionen ett villkorat marknads godkännande för vaccinet.<sup>65</sup> Den 23 juli 2021 meddelade EMA att man rekommenderar en utökad indikation i det villkorade godkännandet till att även inkludera barn mellan 12 och 17 år.<sup>66</sup> Den 25 oktober 2021 meddelade EMA att en påfyllnadsdos (boosterdos) kan övervägas för personer som är 18 år och äldre cirka sex till åtta månader efter den andra dosen. Påfyllnadsdosen består av en halv dos jämfört med vad som gavs vid dos ett och två.<sup>67</sup>

### Vaxzevria från AstraZeneca

Den 1 oktober 2020 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccin utvecklat av University of Oxford och AstraZeneca.<sup>68</sup> Den 12 januari 2021 lämnade företaget in en ansökan om villkorat marknads godkännande.<sup>69</sup> Den 29 januari 2021 rekommenderade CHMP ett villkorat godkännande för vaccinet Vaxzevria för personer 18 år och uppåt.<sup>70</sup> Senare samma dag gav kommissionen ett villkorat marknads godkännande för vaccinet.<sup>71</sup>

---

<sup>64</sup> EMA (2021-01-06). *EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu).

<sup>65</sup> Översikt över EU-beslut om godkännande för försäljning av läkemedel fr.o.m. den 6 januari 2021 t.o.m. den 6 januari 2021, EUT C 6, 8.1.2021, s. 13.

<sup>66</sup> EMA (2021-07-23). *COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU*. [www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu).

<sup>67</sup> EMA (2021-10-25). *Spikevax: EMA recommendation on booster*. [www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster](http://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster).

<sup>68</sup> EMA (2020-10-01). *EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu).

<sup>69</sup> EMA (2021-01-12). *EMA receives application for conditional marketing authorisation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-astrazeneca](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-astrazeneca).

<sup>70</sup> EMA (2021-01-29). *EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu).

<sup>71</sup> Översikt över EU-beslut om godkännande för försäljning av läkemedel den 29 januari 2021, EUT C 32, 29.1.2021, s. 1.

## COVID-19 Vaccine från Janssen

Den 1 december 2020 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccin utvecklat av Janssen.<sup>72</sup> Den 16 februari 2021 lämnade företaget in en ansökan om villkorat marknadsgodkännande.<sup>73</sup> Den 11 mars 2021 rekommenderade CHMP ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet för personer 18 år och uppåt.<sup>74</sup> Senare samma dag gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet.<sup>75</sup>

## Nuvaxovid från Novavax

Den 3 februari 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet NVX-CoV2373, utvecklat av Novavax.<sup>76</sup> Den 16 november 2021 påbörjade EMA en utvärdering av företagens ansökan om ett villkorat marknadsgodkännande av vaccinet.<sup>77</sup> Den 20 december 2021 rekommenderade CHMP ett villkorat godkännande för vaccinet Nuvaxovid för personer 18 år och uppåt.<sup>78</sup> Senare samma dag gav kommissionen ett villkorat marknadsgodkännande för vaccinet.<sup>79</sup>

---

<sup>72</sup> EMA (2020-12-01). *EMA starts rolling review of Janssen's COVID-19 vaccine Ad26.COV2. S.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-janssens-covid-19-vaccine-ad26cov2s](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-janssens-covid-19-vaccine-ad26cov2s).

<sup>73</sup> EMA (2021-02-16). *EMA receives application for conditional marketing authorisation of COVID-19 Vaccine Janssen.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-janssen](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-janssen).

<sup>74</sup> EMA (202103-11). *EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu).

<sup>75</sup> Översikt över EU-beslut om godkännande för försäljning av läkemedel den 11 mars 2021, EUT C 83, 12.3.2021, s. 4.

<sup>76</sup> EMA (2021-02-03). *EMA starts rolling review of Novavax's COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373).* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-novavacs-covid-19-vaccine-nvx-cov2373](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-novavacs-covid-19-vaccine-nvx-cov2373).

<sup>77</sup> EMA (2021-11-17). *EMA receives application for conditional marketing authorisation of Novavax's COVID-19 vaccine Nuvaxovid.* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-novavacs-covid-19-vaccine-nuvaxovid](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-novavacs-covid-19-vaccine-nuvaxovid).

<sup>78</sup> EMA (2021-12-20). *EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU* [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu).

<sup>79</sup> Översikt över EU-beslut om godkännande för försäljning av läkemedel den 20 december 2021, EUT C 516, 21.12.2021, s. 1.

### 5.6.3 Vaccin under löpande granskning

Vid utgången av december 2021 är fyra sedan tidigare inte godkända vaccinkandidater föremål för löpande granskning av EMA. För två av dessa, de som utvecklats av Sanofi Pasteur och Valneva, föreligger avtal med kommissionen.

- Den 4 mars 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet Sputnik V, utvecklat av Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology.<sup>80</sup>
- Den 4 maj 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet Vero Cell, utvecklat av Sinovac Life Sciences Co. Ltd.<sup>81</sup>
- Den 20 juli 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet Vidprevtyn, utvecklat av Sanofi Pasteur.<sup>82</sup>
- Den 2 december 2021 påbörjade EMA en löpande granskning av covid-19-vaccinet VLA2001, utvecklat av Valneva.<sup>83</sup>

## 5.7 Läkemedelsförsäkringen

Läkemedelsförsäkringen skapades 1978 genom en frivillig överenskommelse mellan läkemedelsföretag verksamma i Sverige. I dag finns även utvecklingsbolag, generika-företag, parallellhandlare och vårdgivare bland försäkringstagarna. Företag och organisationer tecknar försäkring i Läkemedelsförsäkringen genom att gå in som delägare i det gemensamt ägda bolaget LFF Service AB. Varje försäkringstagare äger följaktligen en andel i LFF Service AB. Detta bolag äger i sin tur Svenska Läkemedelsförsäkringen AB, det försäkringsbolag som hanterar eventuella läkemedelsskador.

Avsikten med Läkemedelsförsäkringen är att tillhandahålla ett för den enskilde enkelt och kostnadsfritt sätt att få sin skada prövad och

---

<sup>80</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine).

<sup>81</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated).

<sup>82</sup> EMA (2021-07-20). *EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vidprevtyn](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vidprevtyn).

<sup>83</sup> EMA (2021-12-02). *EMA starts rolling review of Valneva's COVID-19 vaccine (VLA2001)*. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-valnevas-covid-19-vaccine-vla2001](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-valnevas-covid-19-vaccine-vla2001).

reglerad. Alternativet är att vända sig till domstol och åberopa skadeståndslagen (1972:207) eller produktansvarslagen (1992:18).

De covid-19-vaccin som i dag används i Sverige, med undantag för Modernas, täcks av läkemedelsförsäkringen genom att de företag som distribuerar vaccinen i Sverige är delägare i LFF Service AB. Modernas covid-19-vaccin täcks av läkemedelsförsäkringen genom en försäkring som Kammarkollegiet har tecknat. Den 14 januari 2021 tecknade Kammarkollegiet och Läkemedelsförsäkringen en överenskommelse om skadereglering och ersättning för eventuella läkemedelskador i samband med covid-19-vaccination. Kammarkollegiet har sedan tidigare en försäkring hos Läkemedelsförsäkringen som kompletterades för att även omfatta samtliga covid-19-vacciner från bolag som inte är anslutna till Läkemedelsförsäkringen. Moderna har till skillnad från övriga leverantörer av covid-19-vaccin till Sverige inte tidigare haft några andra läkemedel för distribution på den svenska marknaden och är därför inte delägare i LFF Service AB.

Den 4 mars 2021 remitterade regeringen ett utkast på en ny lag om statlig ersättning för skador som kan uppstå till följd av vaccin mot covid-19.<sup>84</sup> Regeringen föreslog att ersättning kan sökas från staten om Läkemedelsförsäkringen inte betalar full försäkringsersättning för skadan, så att ersättningen för eventuella skador av covid-19-vaccin blir likvärdig annan ersättning som finns för läkemedelsskador. Bakgrunden är att det för så kallade serieskador orsakade av pandemivaccin sedan december 2020 finns en begränsning i Läkemedelsförsäkringens ansvar. Ersättning enligt lagen ska också kunna sökas för skador av vaccin som inte är anslutna till försäkringen.

En annan förutsättning för ersättning är att det rör sig om en personskada som med övervägande sannolikhet har orsakats av vaccinet. Ersättningen ska bestämmas enligt skadeståndslagen men får per person inte överstiga det högsta av 10 miljoner kronor eller 200 prisbasbelopp.

Efter att ha gjort ett antal justeringar med anledning av Lagrådets synpunkter – bl.a. ett förtydligande om att enbart skador av godkända vaccin ska omfattas – beslutade regeringen den 9 september 2021 att överlämna propositionen *Statlig ersättning för personskada orsakad av vaccin mot sjukdomen covid-19 till riksdagen*.<sup>85</sup> Den nya lagen före-

---

<sup>84</sup> Utkast till lagrådsremiss *Statlig ersättning för personskada orsakad av vaccin mot sjukdomen covid-19* (S2021/02048).

<sup>85</sup> Prop. 2020/21:221, *Statlig ersättning för personskada orsakad av vaccin mot sjukdomen covid-19*.

slogs träda i kraft den 1 december 2021 men föreslogs gälla även för skador som inträffat innan dess.

Vid behandlingen av propositionen i Socialutskottet föreslogs ett bifall till propositionen. Utskottet föreslog även ett tillkännagivande till regeringen om att göra en översyn av ersättningen till barn för skador som kan uppstå av vacciner mot covid-19. Riksdagen beslutade den 10 november 2021 om att bifalla propositionen.<sup>86</sup>

## 5.8 Finansiering av vaccin mot covid-19

Avtalen med vaccinföretagen har delvis finansierats genom krisstödsinstrumentet ESI. ESI inrättades våren 2016<sup>87</sup> och aktiverades då för en period på tre år för att hantera den krissituation som uppkommit till följd av tillströmningen av flyktingar till Grekland.

I kommissionens förslag till ändringsbudget från den 2 april 2020<sup>88</sup> föreslogs en återaktivering av instrumentet samt en förstärkning av utrymmet med sammanlagt 3 000 miljoner euro i åtagandebemyndiganden och 1 530 miljoner euro i betalningsbemyndiganden.<sup>89</sup>

I kommissionens strategi för vaccin mot covid-19 från den 17 juni 2020 beskrivs användningen av ESI enligt följande:

I utbyte mot rätten att köpa ett angivet antal vaccindoser inom en given tidsram och till ett visst pris kommer delar av de initiala kostnaderna för vaccinproducenterna att finansieras genom krisstödsinstrumentet. Detta kommer att skötas genom förhandsbeställningar.

Dessa beställningar kommer att förhandlas fram med enskilda företag utifrån deras särskilda behov och i syfte att stödja och säkra en lämplig tillgång till vacciner. Detta minskar investeringsriskerna både med avseende på vaccnutveckling och de kliniska prövningarna och utarbetandet av den fullskaliga produktionskapaciteteten under vaccinets hela produktionskedja, något som krävs för snabb insats av tillräckliga mängder av ett potentiellt vaccin i EU och på global nivå. Avtalsvillkoren kommer att spegla balansen mellan sannolikheten att producenten tillhandahåller ett verksamt och säkert vaccin snabbt, och de investeringar som behövs för att sätta in vaccinet på den europeiska marknaden.

Avtalen med företagen kan slutas genom en upphandlingsprocess som genomförs av kommissionen på alla de deltagande medlemsstaternas

---

<sup>86</sup> Prop. 2020/21:221, bet. 2020/21:SoU5, rskr. 2020/21:29.

<sup>87</sup> Rådets förordning (EU) 2016/369 av den 15 mars 2016 om tillhandahållande av krisstöd inom unionen, EUT L 70, 16.3.2016, s. 1–6.

<sup>88</sup> COM(2020) 170 final av den 2 april 2020.

<sup>89</sup> 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, EUT L 117, 15.4.2020, s. 3–8.



vägnar. Den därtill hörande finansieringen tas från krisstödsinstrumentet. Budgetmyndigheten – Europaparlamentet och rådet – har mobiliserat 2,7 miljarder euro inom ramen för instrumentet för krisstöd. Kommissionen är redo att åta sig en väsentlig andel av finansieringen för de verksamheter som anges här, i syfte att maximera sannolikheten att finna ett verksamt vaccin för EU och världen på kortast möjliga tid. Om ytterligare medel krävs kan medlemsstaterna komplettera finansieringen från krisstödsinstrumentet för att täcka upp finansieringsbehovet och kunna finansiera fler anbud.<sup>90</sup>

Kommissionens förköpsavtal med vaccinutvecklare skiljer sig åt, bl.a. avseende på storleken på finansieringen från krisstödsinstrumentet. De hittills tecknade förköpsavtalen är allmänt så konstruerade att avtalet avser ett fastställt pris per dos vaccin för en viss avtalad volym. För det fall vaccinet blir godkänt för användning inom EU så avräknas finansieringen från krisstödsinstrumentet från det slutliga priset per vaccindos. För det fall vaccinkandidaten inte blir godkänd för användning inom EU tillfaller återstående värden det avtalslutande företaget.

Krisstödsinstrumentet står följaktligen enbart för en delfinansiering av det vaccin som levereras. När ett vaccin levereras till respektive medlemsstat står medlemsstaten för den återstående kostnaden. För vaccin som levereras utifrån köpeavtalen, dvs. där avtalen avser redan godkända vacciner, står medlemsstaten för den fulla kostnaden.

Inom ramen för den svenska budgetprocessen hanteras avtalen om inköp av vaccin mot covid-19 och finansieringen av dessa i tre steg. Regeringen bemyndigas av riksdagen att ingå avtal om inköp av vaccin mot covid-19, i form av en beredskapsinvestering. I de fall avtalen om vaccin innebär utgifter ska dessa finansieras med lån. Regeringen bemyndigas därför av riksdagen att besluta att Fohm får ta upp lån i Riksgäldskontoret för beredskapsinvesteringar. Förbrukning och nedskrivning av inköpta vacciner belastar anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg som efter riksdagens beslut tillförs medel för detta ändamål. Medlen disponeras av Fohm.

I Fohms årsredovisning för 2020 anges att bidrag lämnats till EU för förköpsavtal av vacciner mot covid-19 om 275 miljoner kronor och att kostnaden för förbrukning av vaccin mot covid-19 uppgått till cirka 3,5 miljoner kronor.

---

<sup>90</sup> COM(2020) 245 final av den 17 juni 2020.

## Följande beslut har fattats för att dimensionera finansieringen

### *För 2020*

- **Extra ändringsbudget** för 2020 överlämnad till riksdagen den 15 juni 2020.<sup>91</sup> Regeringen föreslog att riksdagen bemyndigar regeringen att för 2020 som beredskapsinvestering ingå avtal om vaccin mot sjukdomen covid-19. Vidare föreslogs att regeringen bemyndigas att för 2020 besluta att Fohms låneram för beredskapsinvesteringar ökas med 1 650 miljoner kronor till 2 000 miljoner kronor.
- **Höständringsbudget** för 2020 överlämnad till riksdagen den 17 september 2020.<sup>92</sup> Fohms låneram höjdes med 2 500 miljoner kronor till totalt 4 500 miljoner kronor för beredskapsinvesteringar relaterade till avtal om vaccin mot covid-19.
- **Extra ändringsbudget** för 2020 överlämnad till riksdagen den 3 november 2020.<sup>93</sup> Höjning av anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg, bl.a. med 300 miljoner kronor för tillskott till EU:s instrument för krisstöd (ESI) för arbetet med förköpsavtal med olika vaccinproducenter.

### *För 2021*

- **Budgetpropositionen** för 2021 överlämnad till riksdagen den 21 september 2020.<sup>94</sup> Regeringen föreslog att riksdagen bemyndigar regeringen att för 2021 som beredskapsinvestering ingå avtal om vaccin mot sjukdomen covid-19. Regeringen föreslog vidare att riksdagen bemyndigar regeringen att för 2021 besluta att Fohm får ta upp lån i Riksgäldskontoret för beredskapsinvesteringar som inklusive tidigare upplåning uppgår till högst 2 000 miljoner kronor. I riksdagen (utskottet) ändrades nivån på låneramen till högst 4 500 miljoner kronor.

---

<sup>91</sup> Prop. 2019/20:187, bet. 2019/20:FiU62, rskr. 2019/20:361.

<sup>92</sup> Prop. 2020/21:2, bet. 2020/21:FiU11, rskr. 2020/21:64.

<sup>93</sup> Prop. 2020/21:45, bet. 2020/21:FiU11, rskr. 2020/21:64.

<sup>94</sup> Prop. 2020/21:1 utg.omr. 9, bet. 2020/21SoU1, rskr. 2020/21:156.

- **Extra ändringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 12 januari 2021.<sup>95</sup> Anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg tillfördes 2 000 miljoner kronor för förbrukning och nedskrivning av inköpta vacciner.
- **Extra ändringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 10 mars 2021.<sup>96</sup> Förslag om att regeringen bemyndigas att för 2021 besluta att Fohms låneram för beredskapsinvesteringar ökas med 6 500 miljoner kronor till 11 000 miljoner kronor.
- **Extra ändringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 1 april 2021.<sup>97</sup> Efter initiativ i utskottet föreslogs att regeringen bemyndigas att för 2021 besluta att Fohm får ta upp lån i Riksgäldskontoret för beredskapsinvesteringar som inklusive tidigare upplåning uppgår till högst 21 000 miljoner kronor.
- **Vårändringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 8 april 2021.<sup>98</sup> Anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg föreslås tillföras 1 000 miljoner kronor för förbrukning och nedskrivning av inköpta vacciner.
- **Extra ändringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 10 juni 2021.<sup>99</sup> Förslag om att regeringen bemyndigas att under 2021 besluta att till andra stater eller den globala vaccinupphandlingsmekanismen Covax sälja vaccin mot covid-19 som inte längre behövs för att säkerställa det nationella behovet till ett pris som inte uppfyller kravet på affärsmässighet.
- **Höständringsbudget** för 2021 överlämnad till riksdagen den 16 september 2021.<sup>100</sup> Anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg föreslås tillföras 1 000 miljoner kronor. Detta för att täcka ökade kostnader för vaccin för den egna befolkningens behov, och för att vidareförsäljning av vaccin ska kunna göras till ett pris som understiger inköpspriset.

---

<sup>95</sup> Prop. 2020/21:77, bet. 2020/21:FiU40, rskr. 2020/21:175.

<sup>96</sup> Prop. 2020/21:121, bet. 2020/21:FiU44, rskr. 2020/21:229.

<sup>97</sup> Prop. 2020/21:166, bet. 2020/21:FiU49, rskr. 2020/21:249.

<sup>98</sup> Prop. 2020/21:99, bet. 2020/21:FiU21, rskr. 2020/21:385.

<sup>99</sup> Prop. 2020/21:208, bet. 2020/21:FiU52, rskr. 2020/21:417.

<sup>100</sup> Prop. 2021/22:2, bet. 2021/22:FiU11, rskr. 2021/22:51.

*För 2022*

- **Budgetpropositionen** för 2022 överlämnad till riksdagen den 20 september 2021.<sup>101</sup> Regeringen föreslog att riksdagen bemyndigar regeringen att för 2022 som beredskapsinvestering ingå avtal om vaccin mot sjukdomen covid-19. Regeringen föreslog vidare att riksdagen bemyndigar regeringen att för 2022 besluta att Fohm får ta upp lån i Riksgäldskontoret för beredskapsinvesteringar som inklusive tidigare upplåning uppgår till högst 21 000 miljoner kronor. Vidare föreslås anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård inom utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg tillföras 3 500 miljoner kronor för inköp av vaccin mot covid-19 samt vidareförsäljning till ett pris som inte uppfyller kravet på affärsmässighet. För samma ändamål beräknas 2 000 miljoner kronor 2023. Vidare föreslås att regeringen bemyndigas att under 2022 besluta att till andra stater, den globala vaccinupphandlingsmekanismen Covax eller andra jämförbara organisationer sälja vaccin mot covid-19 som inte längre behövs för att säkerställa det nationella behovet till ett pris som inte uppfyller kravet på affärsmässighet. Regeringen föreslår även att 2 100 miljoner kronor avsätts inom utgiftsområde 7 Internationellt Bistånd, anslaget 1:1 Biståndsverksamhet för att finansiera ökad tillgång till vaccin mot covid-19 under 2022. För 2023 beräknas 2 000 miljoner kronor för samma ändamål.

---

<sup>101</sup> Prop. 2021/22:1 utg.omr. 9, bet. 2021/22SoU1, rskr. 2021/22:123.

## 6 Internationella behov och processer och arbetet med att hantera överskott av vaccin

I utredningsdirektiven anges att den särskilde utredaren ska 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. I detta ingår att beakta internationella behov och de processer som pågår i fråga om solidarisk tillgång och rättvis fördelning globalt.

Kommissionen och medlemsstaterna har varit tydliga med att de avser att säkerställa att de investeringar som EU har gjort ska komma det globala samfundet till del. Kommissionen, liksom Sverige och övriga medlemsstater, arbetar aktivt för att hitta samarbetsmekanismer med främst Covax och ser samtidigt över möjligheterna för att såsom Team Europe sätta upp en egen vidareförsäljningsmekanism om Covax inte skulle kunna hantera hela den volym som EU kan erbjuda. Så som tidigare beskrivits sluter EU avtal om vaccin mot covid-19 som innebär att större volymer än de samlade nationella behoven säkerställs. Arbetet med vidareförsäljning och donationer av överskottet har blivit omfattande och resurskrävande och sker med utgångspunkten att det ska genomföras effektivt, jämlikt och rätts-säkert. Vid sidan av ett fortsatt förhandlingsarbete för att säkerställa ytterligare avtal med befintliga och kommande leverantörer av vaccin mot covid-19 är arbetet med vidareförsäljning och donationer ett omfattande arbete för EU och dess medlemsstater även framöver.

## 6.1 EU och internationella processer

Komplementärt till arbetet med att säkerställa en god tillgång till vaccin för Sveriges befolkning pågår arbete inom Sverige och EU för att bidra till att vaccin kommer hela världen till del. Detta är en fråga om global solidaritet, men att bekämpa pandemin är viktigt även utifrån hälso- och ekonomiska perspektiv för Sveriges befolkning. Om vissa länder eller grupper blir utan vaccin ökar risken för skadliga virusvarianter som kan drabba Sveriges egen befolkning, den globala ekonomiska återhämtningen försvåras, och det internationella förtroendet för Sverige och EU riskerar att skadas.

Den 20 december 2021 hade de flesta av världens länder påbörjat vaccination mot covid-19 och knappt nio miljarder vaccindoser hade administrerats. Tillgången till vaccin var dock mycket ojämnt fördelad mellan hög- och låginkomstländer. 57 procent av världens befolkning hade fått minst en dos den 20 december, för låginkomstländer var dock den motsvarande andelen 8,1 procent.<sup>1</sup>

Sverige är aktivt i arbetet med global vaccintillgång bland annat genom stöd för och undertecknandet av deklarationer<sup>2</sup> och resolutioner<sup>3</sup> i FN, både i New York och Genève.<sup>4</sup> Sverige bidrar även genom finansiering och vaccindoser och var en av de första givarna till Covax med 100 miljoner kronor under 2020. Detta bidrag utökades den 15 april 2021 till totalt 2,45 miljarder kronor.<sup>5</sup> Sverige blev därmed världens största givare till Covax sett till befolkningensmängd. Merparten av detta stöd kanaliseras genom finansieringsmekanismen International Finance Facility for Immunization (IFFIm). Genom samarbete med den internationella obligationsmarknaden medger detta att mottagaren kan använda medlen direkt medan givaren betalar ut stödet under en tioårsperiod. Den 3 maj 2021 meddelade regeringen planen

---

<sup>1</sup> <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

<sup>2</sup> Political Declaration on Equitable Global Access to COVID-19 Vaccines. [www.swedenabroad.se/sv/utlandsmyndigheter/fn-new-york/aktuellt/nyheter/sverige-st%C3%B6djer-fn-deklaration-om-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/](http://www.swedenabroad.se/sv/utlandsmyndigheter/fn-new-york/aktuellt/nyheter/sverige-st%C3%B6djer-fn-deklaration-om-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/).

<sup>3</sup> Human Rights Council resolution on Ensuring equitable, affordable, timely and universal access for all countries to vaccines in response to the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, A/HRC/46/L.25/Rev.1.

<sup>4</sup> Utrikesdepartementet (2021-03-26). [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/03/sverige-stodjer-fn-deklaration-om-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/03/sverige-stodjer-fn-deklaration-om-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/).

<sup>5</sup> Utrikesdepartementet (2021-04-14). [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/04/sverige-storsatsar-pa-global-tillgang-till-vaccin-i-kampen-mot-covid-19-pandemin/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/04/sverige-storsatsar-pa-global-tillgang-till-vaccin-i-kampen-mot-covid-19-pandemin/).

att donera en miljon doser av AstraZenecas vaccin till Covax.<sup>6</sup> Den 25 maj 2021, i samband med Europeiska Rådets möte, presenterade regeringen en plan på att utöka den tidigare utfästelsen till minst tre miljoner doser under 2021, från AstraZeneca, Janssen och Pfizer/BioNTech.<sup>7</sup> Donationerna påverkar inte genomförandet av vaccinationsinsatsen i Sverige och finansieras genom biståndsbudgeten.

I arbetet med global vaccintillgång har Sverige särskilt verkat för en effektiv utrullning av vaccinationer, vilket kräver en fungerande hälso- och sjukvård, samtidigt som undanträngningseffekter på exempelvis rutinvaccinationsprogrammen minimeras.

Under sommaren och hösten 2021 intensifierades arbetet med att säkerställa att överskottet av vaccin, dvs. de vaccindoser som inte behövs för att säkerställa det nationella behovet, kommer till användning. Sverige har verkat för att donation och vidareförsäljning i största möjligaste mån hanteras genom multilaterala plattformar.

### 6.1.1 Covid-19 Access Facility – Covax

Den 24 april 2020 lanserades Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator av Världshälsoorganisationen (WHO), Europeiska kommissionen och partners i syfte att säkerställa global tillgång till vaccin, diagnostik och behandling mot covid-19. ACT Accelerator har tre pelare; vaccin, diagnostik och behandling. Vaccinpelaren 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 vaccintutveckling. Gavi har etablerat en mekanism, Covid-19 Access Facility (Covax), som samlar både självfinansierande och biståndsfinansierade länder för att göra gemensamma upphandlingar av vaccindoser.

---

<sup>6</sup> Utrikesdepartementet (2021-05-04). *Regeringen planerar att donera en miljon vaccindoser till det globala vaccinsamarbetet Covax*. [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-donera-en-miljon-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-donera-en-miljon-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/).

<sup>7</sup> Utrikesdepartementet (2021-05-25). *Regeringen planerar att bidra till EU:s donationsmål med minst tre miljoner vaccindoser till det globala vaccinsamarbetet Covax*. [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-bidra-till-eus-donationsmal-med-minst-tre-miljoner-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-bidra-till-eus-donationsmal-med-minst-tre-miljoner-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/).

Covax levererade första doserna av vaccin från AstraZeneca till Ghana den 24 februari 2021 och hade i början av november 2021 levererat över 476 miljoner doser vaccin till 144 länder.

Covax har två delar – en del för självfinansierande hög- och övre-medelinkomstländer (där även EU ingår) – samt en del för 92 biståndsfinansierade låg- och lägre-medelinkomstländer, länder inom Advance Market Commitment (AMC).

Covax mål för 2021 var att nå ut med 1,8 miljarder doser till AMC-länderna. I samband med toppmötet ”One World Protected” i juni 2021 uppnådde Covax sitt mål för resursmobilisering för 2021. Covax hade då totalt under året mobiliserat över nio miljarder amerikanska dollar. Detta räcker till att vaccinera cirka 20 till 30 procent av befolkningen i AMC-länderna. Arbetet pågår kring hur vaccination av den resterande befolkningen ska finansieras, exempelvis genom regionala satsningar som Afrikanska Unionens vaccinitiativ eller med möjligt stöd från Världsbanken. Covax har även upprättat ett särskilt humanitärt fönster i syfte till att säkerställa att även flyktingar och andra utsatta grupper i humanitära kontexter ska få tillgång till vaccin.

### 6.1.2 Team Europe – EU som aktör i förhållande till det globala samfundet

EU:s vaccinstrategi har redan från starten haft global vaccintillgång som uttalad ambition.<sup>8</sup> EU har bland annat bidragit med forskningsmedel till företaget BioNTech och EU:s förköpsavtal har bidragit till att lovande vaccinkandidater kunnat utvecklas och produceras snabbare, vilket gynnar alla länder. EU är dessutom en av världens ledande producenter och exportörer av vaccin. Merparten av den globala produktionen av de nya mRNA-baserade vaccinerna sker inom EU. EU var även med och grundade Covax.

I april 2020 lanserade EU initiativet ”Team Europe” med huvudsyftet att stödja partnerländer med akuta humanitära behov till följd av pandemin.<sup>9</sup> 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

---

<sup>8</sup> European Commission (2020.06.17). *Coronavirus: Commission unveils EU vaccines strategy*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_20\\_1103](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1103).

<sup>9</sup> European Commission (2020.04.08). *Coronavirus: EU global response to fight the pandemic*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_20\\_604](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_604).



socioekonomiska effekter. Team Europe har bl.a. mobiliserat tre miljarder euro till stöd för Covax.

Kommissionen har även föreslagit en EU-mekanism för vaccindelning, utifrån Team Europe-upplägget.<sup>10</sup> Mekanismen är tänkt att fungera som en samlad kontaktpunkt för beställningar och är ett sätt att tillhandahålla de första doserna, eventuellt via Covax, utan att EU:s medlemsstaters vaccinationsplaner påverkas. Antalet doser är avsedda att öka i takt med att tillgången till vaccin ökar och fram till dess att Covax kan leverera tillräckligt stora volymer direkt från företagen. Särskild uppmärksamhet ska ägnas västra Balkan, det östra och södra grannskapet samt Afrika. Stödet skulle i första hand kunna gynna vårdpersonal och tillgodose humanitära behov. Arbetet med att inrätta denna mekanism pågår.

Den 21 maj 2021 meddelade kommissionen att Team Europe har som mål att donera minst 100 miljoner vaccindoser under 2021 till låg- och medelinkomstländer.<sup>11</sup> Regeringen har meddelat att Sveriges utfästelse att bidra med minst tre miljoner doser till Covax är mer än Sveriges andel av dessa 100 miljoner doser.<sup>12</sup> Kommissionens ordförande meddelade senare att EU kommer att donera minst 500 miljoner doser vaccin de närmaste månaderna.<sup>13</sup> Kommissionens uttalanden utgår främst från utfästelser om donationer från de enskilda medlemsstaterna då kommissionen inte har rådighet över de enskilda medlemsstaternas ställningstaganden till donationer från de egna avtalen.

Den 15 september 2021 meddelade kommissionens ordförande dock i sitt tal om tillståndet i unionen att kommissionen planerar att donera ytterligare 200 miljoner doser fram till mitten av 2022.<sup>14</sup>

Team Europe hade i december 2021 passerat målet om 100 miljoner donerade doser. Totalt hade över 300 miljoner doser donerats. I detta ingår även doser som ännu inte är levererade, huvudsakligen till Covax.

---

<sup>10</sup> Meddelande från Kommissionen till Europaparlamentet, europeiska rådet och rådet, *Med förenade krafter mot covid-19*, COM(2021)35 final av den 19 januari 2021.

<sup>11</sup> Tal av kommissionens ordförande vid G20 Global Health Summit i Rom den 21 maj 2021. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH\\_21\\_2602](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH_21_2602).

<sup>12</sup> Utrikesdepartementet (2021-05-25). *Regeringen planerar att bidra till EU:s donationsmål med minst tre miljoner vaccindoser till det globala vaccinsamarbetet Covax*. [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-bidra-till-eus-donationsmal-med-minst-tre-miljoner-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/05/regeringen-planerar-att-bidra-till-eus-donationsmal-med-minst-tre-miljoner-vaccindoser-till-det-globala-vaccinsamarbetet-covax/).

<sup>13</sup> Uttalande av kommissionens ordförande angående vaccinexport den 18 oktober 2021. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT\\_21\\_5341](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT_21_5341).

<sup>14</sup> Tal av kommissionens ordförande den 15 september 2021. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH\\_21\\_4701](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH_21_4701).

## 6.2 Sveriges donationer av vaccin mot covid-19

Som tidigare nämnts meddelade regeringen den 3 maj 2021 planen att donera en miljon doser av AstraZenecas vaccin till Covax. Den 25 maj 2021 utökades den tidigare utfästelsen till minst tre miljoner doser under 2021, från AstraZeneca, Janssen och Pfizer/BioNTech.

Den 27 maj 2021 fattade regeringen beslut om att ingå trepartsavtal med AstraZeneca och Gavi om donation, och vaccindoser började under sommaren 2021 levereras till Covax som sedan administrerar distribution till mottagande länder.<sup>15</sup>

Regeringen beslutade samma dag, den 27 maj 2021, om en ändring i Folkhälsomyndighetens regleringsbrev så att myndighetens uppdrag om administrering av vidareförsäljning av vaccin även ska omfatta administration av ekonomiska transaktioner som är nödvändiga för donation av covid-19-vaccin.<sup>16</sup>

Den 28 oktober 2021 beslutade regeringen att utöka det tidigare avtalet avseende donation av vaccin från AstraZeneca till att omfatta 3 miljoner doser under 2021. Enligt avtalet omfattar donationen kommande leveranser till Sverige under 2021. I regeringsbeslutet anges även att Sverige den 10 oktober 2021 totalt donerat 2 725 920 doser av AstraZenecas vaccin mot covid-19 till Covax.<sup>17</sup>

Den 28 oktober 2021 beslutade regeringen även att Sverige fram till den 31 december 2021 ska donera kommande leveranser till Sverige under 2021 av vaccin mot covid-19 från tillverkaren Janssen Pharmaceutica NV.<sup>18</sup> Gavi Alliance, Belgien och Janssen Pharmaceutica NV har ingått ett trepartsavtal som syftar till att säkerställa att Covax får tillgång till vaccin mot covid-19 och Sverige kan via undertecknandet av ett eller flera donationsåtaganden via Belgien donera vaccin från Janssen till Covax.

Den 3 november 2021 beslutade regeringen att Sverige fram till och med den 31 december 2021 ska donera 200 000 doser av vaccin mot covid-19 från tillverkarna Pfizer INC. and Pfizer Overseas LLC och BIONTECH MANUFACTURING GMBH till Covax.<sup>19</sup> Leveranserna ska påbörjas tidigast vecka 48 2021. Gavi Alliance, Frankrike samt Pfizer INC. and Pfizer Overseas LLC och BIONTECH

---

<sup>15</sup> Regeringsbeslut 2021-05-27, dnr UD2021/07162.

<sup>16</sup> Regeringsbeslut 2021-05-27, dnr S2021/04598.

<sup>17</sup> Regeringsbeslut 2021-10-28, dnr UD2021/15894.

<sup>18</sup> Regeringsbeslut 2021-10-28, dnr UD2021/15893.

<sup>19</sup> Regeringsbeslut 2021-11-03, dnr UD2021/16192.

MANUFACTURING GMBH har ingått ett trepartsavtal som syftar till att säkerställa att Covax får tillgång till vaccin mot covid-19. Sverige kan via undertecknandet av ett eller flera donationsåtaganden via Frankrike donera vaccin från dessa tillverkare till Covax.

Den 3 november 2021 beslutade regeringen även att Sverige fram till och med den 31 december 2021 ska donera 200 000 doser av vaccin mot covid-19 från tillverkaren Moderna Switzerland GmbH till Covax, förutsatt att dessa blir tillgängliga för leverans.<sup>20</sup> Gavi Alliance, Sverige och Moderna Switzerland GmbH har ingått ett trepartsavtal som syftar till att säkerställa att Covax får tillgång till vaccin mot covid-19 och Sverige kan via undertecknandet av ett avtalsformulär donera vaccin till Covax.

Den 29 november 2021 beslutade regeringen att ingå trepartsavtal med Moderna Switzerland GmbH och Rwanda vilket innebär att Sverige bilateralt kunde donera en miljon vaccindoser från tillverkaren Moderna Switzerland GmbH till Rwanda.<sup>21</sup> Beslutet möjliggjorde att ett vaccinöverskott från tillverkaren Moderna Switzerland GmbH med kort utgångsdatum som redan fanns på plats i Sverige kunde doneras. Fram till årsskiftet 2021/22 hade Covax inte möjlighet att ta emot donationer av vaccindoser som redan levererats till ett land.

I budgetpropositionen för 2022 föreslår regeringen att 2 100 miljoner kronor avsätts inom biståndsramen för att finansiera ökad tillgång till vaccin mot covid-19 under 2022. För 2023 beräknas 2 000 miljoner kronor för samma ändamål.<sup>22</sup>

Donationer och leveranser<sup>23</sup> av vaccin kan t.ex. följas på Unicefs webbplats, där informationen baseras på offentliggjorda uppgifter från olika aktörer. Enligt uppgifter där hade Sverige i början av december 2021 donerat 4 401 100 doser av vaccin från AstraZeneca och 1 500 000 doser vaccin från Janssen av de minst 3 miljoner doserna till Covax. Av dessa hade 3 263 900 doser vaccin från AstraZeneca levererats.

---

<sup>20</sup> Regeringsbeslut 2021-11-03, dnr UD2021/16196.

<sup>21</sup> Regeringsbeslut 2021-11-29, dnr UD2021/17459.

<sup>22</sup> Prop. 2020/22:1 Utgiftsområde 7, Anslag 1:1 Biståndsverksamhet, s. 47. [www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/09/regeringen-satsar-stort-pa-okad-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/](http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/09/regeringen-satsar-stort-pa-okad-global-tillgang-till-vaccin-mot-covid-19/).

<sup>23</sup> Unicef. *COVID-19 Vaccine Market Dashboard*. [www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard](http://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard).



# 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 vaccinutvecklingsprojekt och i dialog med berörda vaccinutvecklare 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 samhälls-ekonomiskt 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 människa. 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 vaccinutvecklare 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 innebär 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)



# Utvecklingen av vaccin mot covid-19 – en vetenskaplig översikt

## Om rapporten

Denna rapport är en vetenskaplig översikt avseende utvecklingen av vaccin mot covid-19. Uppdraget för rapporten är att ge en vetenskaplig översikt över de nya vaccinteknologiernas principer, beskriva de regulatoriska procedurerna och den evidens som låg till grund för godkännandena i EU. Godkännandena var villkorade vilket innebär krav på uppföljning av vaccinernas säkerhet och effektivitet över tid och när vacciner används i den breda befolkningen. Rapporten innefattar även data från denna uppföljning.

Den oväntade uppkomsten av nya mer smittsamma virusvarianter under pandemins gång har krävt nya strategier och utveckling av uppdaterade vacciner. Forskning och utveckling samt nästa generation covid-19-vaccin behandlas i ett separat avsnitt.

Antalet vetenskapliga publikationer har vuxit exponentiellt under 2021 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.

Den snabba utvecklingen av kunskap inom området har medfört att rapportens inriktning ändrats och breddats över tid.

Rapporten är skriven av Ingrid Uhnöo, docent inom infektionssjukdomar 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.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Referenserna numreras löpande i texten inom [hakparentes].

## 1 Bakgrund

Utvecklingen av covid-19-vacciner är en vetenskaplig bedrift som saknar motstycke i modern tid. Produktutvecklingen har varit rekordsnabb. Normalt sett tar det tio till femton år från det att utvecklingsarbetet påbörjas fram till godkännande av ett nytt vaccin, medan utvecklingstiden för de första covid-19-vaccinerna är mindre än tolv månader. Distribution av vaccindoser och massvaccinationsprogram i prioriterade riskgrupper startade redan i december 2020 i många länder i världen. I Sverige påbörjades vaccinationen den 27 december 2020. Fram till den 5 december 2021 har 8,2 miljarder vaccindoser administrerats i världen och 54,9 procent av jordens befolkning har fått minst en dos enligt Vår Världs Data (*Our World in Data*) som regelbundet uppdateras [1]. Endast 6,2 procent av befolkningen i låginkomstländer hade vid samma tid fått minst en dos.

Faktorer som har bidragit till en rekordsnabb utveckling av vaccin mot covid-19 är:

- Tidigare kunskap från prekliniska och kliniska vaccinstudier av andra coronavirus som SARS-CoV-1 och MERS-CoV där den viktiga rollen av spikeproteinet (även kallat S-proteinet) i sjukdomens utveckling och förlopp klargjordes.
- Utveckling av nya vaccinteknologier efter decennier av forskning såsom genetiska vacciner (mRNA) som framställs syntetiskt och snabbt kan produceras som svar på pandemier och allvarliga sjukdomsutbrott.
- Kompression av den kliniska prövningstiden genom att genomföra de olika studiefaserna (I, II och III) parallellt i stället för sekventiellt. Uppskalning av vaccinproduktionen skedde parallellt med kliniska prövningar och innan ansökan om godkännande.
- En accelererande pandemi som snabbade på rekryteringen av försökspersoner och uppnåendet av antal sjukdomsfall som krävdes i fas III-studier.
- Löpande granskning (*rolling review*) av data och snabb hantering av godkännandeprocessen av regulatoriska myndigheter med villkorat godkännande (EU) och nödgodkännande (USA, UK och andra länder). I EU har även beslutsprocessen hos kommissionens

Standing Committee förkortats från 30 dagar till som kortast 2 timmar.

- Kraftsamling av världssamfundet med stora finansiella investeringar, forskningsstöd till vaccinindustrin och ett brett samarbete mellan det offentliga och privata, vetenskapssamhället och internationella organisationer. Förköp av vacciner av regeringar över hela världen. Det finansiella stödet har varit avgörande för att bekosta de stora kliniska effekt- och säkerhetsstudierna och uppskalning av vaccinflamställningen.
- Kapplöpning mellan vaccintillverkare och länder, prestige i att vara först ut med ett godkänt vaccin.

Det finns imponerande många vaccinkandidater i pipeline, vilket man aldrig sett tidigare för ett smittämne. Enligt WHO:s regelbundet uppdaterade sammanställning av covid-19-vacciner under utveckling i världen [2] fanns den 3 december 2021 totalt 329 vaccinkandidater under prövning, varav 135 i klinisk utvecklingsfas och 194 i preklinisk utvecklingsfas. Multipla teknologiska plattformar används för att producera kandidatvacciner och inkluderar såväl etablerade som nya vaccinteknologier [3].

Etablerade teknologiska plattformar innefattar levande försvagade vacciner, inaktiverade helvirusvaccin, samt proteinsubenhetsvaccin och VLP (viruslika partiklar).

Nya vaccinteknologier inkluderar RNA-vaccin, DNA-vaccin och vektorbaserade vacciner.

Av de vanligaste kandidaterna i klinisk prövning utgörs 35 procent av proteinbaserade vacciner, 16 procent av mRNA-vacciner, 15 procent av virala vektorvacciner, 13 procent av inaktiverade helvirusvacciner, 11 procent av DNA-vacciner och 4 procent av VLP-vacciner. För de etablerade vaccinteknologierna finns lång erfarenhet av effekt och säkerhet av godkända vacciner, men nackdelen är att vaccinflamställningen är tids- och arbetskrävande, kostsam och komplex. För de nya teknologierna med nukleinsyrebaserade vacciner finns inga tidigare godkända för humant bruk. Fördelen med mRNA- och DNA-vacciner är att de är syntetiskt framställda och inte kräver odling i cellkultur och därmed går snabbt att producera.

Av de 135 vaccinkandidaterna i klinisk prövning ges majoriteten med injektion (84%) och i två doser (61%). Av kandidaterna testas

21 stycken i endosschema. Det finns åtta vaccinkandidater i utveckling som ges via nässprej och fyra orala vaccinkandidater.

Den 5 december 2021 fanns 28 vacciner godkända av minst en nationell myndighet i världen. WHO hade då åtta godkända vacciner på sin EUL-lista över nödanvändning (*Emergency Use Listing*).

I EU fanns per den 5 december 2021 fyra villkorligt godkända vacciner – två mRNA-vacciner och två vektorbaserade vacciner. Läs mer om förhandlings- och avtalsprocessen i kapitel 5 i delbetänkandet.

Denna rapport fokuserar på vacciner som är godkända eller förväntas bli godkända i EU (mRNA-, vektorbaserade och proteinbaserade vacciner) eller som används brett på andra håll i världen (inaktiverat helvirusvaccin).

## 1.1 Coronavirus och vaccinantigen

Coronavirus är en familj av RNA-virus som orsakar sjukdomar hos fåglar, däggdjur och människa [4]. Coronavirus har fått sitt namn av att det i elektronmikroskop ser ut som att virus har en kronliknade profil. Det finns sju kända coronavirus som smittar människa och ger varierande symtom. Fyra coronavirustyper, upptäckta på 1960-talet, ger vanliga luftvägsinfektioner och cirkulerar kontinuerligt bland vuxna och barn under den kalla årstiden. År 2003 utbröt en allvarlig epidemi av ett nytt coronavirus i Kina benämnt SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) som orsakade svår respiratorisk sjukdom och resulterade i mer än 8 000 sjukdomsfall och 750 dödsfall. Viruset hade låg smittsamhet och utbrottet dog ut av sig själv. Smittan antogs härstamma från fladdermöss. År 2012 upptäcktes ett nytt coronavirus på arabiska halvön, benämnt MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), som orsakar svår lunginflammation. Fram till november 2021 har totalt 2 580 fall av MERS rapporterats med en dödlighet runt 35 procent. Sjukdomen har låg smittsamhet och samtliga fall i världen har haft koppling till arabiska halvön. MERS sprids fortfarande. Smittan tros härstamma från djur, möjligen fladdermöss eller dromedarer. Genom upptäckten av dessa nya coronavirus intensifierades forskningen. Vaccinkandidater togs fram och testades i djurförsök och i tidig klinisk fas. Dessa studier gav värdefulla kunskaper om coronavirusets struktur och funktion, vilket påskyndade den snabba utvecklingen av vaccin mot covid-19.

I slutet av 2019 upptäcktes ytterligare ett nytt coronavirus i Wuhan i Kina, benämnt SARS-CoV-2, och sjukdomen benämndes covid-19 [5]. Symtombilden är varierande från asymtomatisk till livshotande respiratoriskt syndrom. Naturlig infektion skyddar mot återinfektion under en period av minst sex månader. Virusets tros härstamma från fladdermöss, men även en möjlig läcka från ett högspecialiserat corona-viruslaboratorium i Wuhan är under utredning av WHO. Virusets hög smittsamhet och spreds snabbt över världen. Den 11 mars 2020 deklarerade WHO en pandemi. På global nivå har fram till den 5 december 2021 265 miljoner konfirmerade fall av covid-19 rapporterats och över fem miljoner konfirmerade dödsfall [6].

SARS-CoV-2 har ett enkelsträngat RNA-genom och består av ett antal proteiner, varav fyra är strukturella: spike (S), envelope (E), membran (M) och nukleoprotein (N) [7]. S, E och M utgör virushöljet och N innehåller RNA-genomet. Spikeproteinet (taggproteinet) är det dominerande ytproteinet och det immundominanta proteinet involverat i bindning till cellreceptorn ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*), membranfusion och inträde i värdcellen. Majoriteten av vaccinkandidaterna har fokuserat på att inducera neutraliserande antikroppar mot spikeproteinet för att blockera virusets bindning till ACE2-receptorn på kroppens celler och på så sätt förhindra infektion.

Spikeproteinet består av två subenheter, S1 och S2, där S1 har en receptorbindande domän (RBD) som interagerar med ACE2-receptorn, medan S2 åstadkommer fusion mellan virus och cellmembran. RBD är det huvudsakliga målet för serumneutraliserande antikroppar, men det finns även andra neutraliserande antigendeterminanter på övriga delar av spikeproteinet. Spikeproteinet är instabilt och finns i två konfigurationer, pre-fusion och post-fusion. Vaccin-antigenet i form av spikeproteinet bör vara i en stabiliserad pre-fusionskonformation för att bevara neutralisationssensitiva determinanter och inducera högkvalitativa antikroppar. Optimering av spike-antigenet i utvecklingen av vaccin mot covid-19 är mycket viktigt. Olika vacciner har använt olika delar av spikeproteinet, antingen fulla längden av proteinet eller bara RBD. Detta kan ha betydelse för de olika vaccinernas kapacitet att neutralisera virusvarianter med mutationer i RBD.

Andra virala proteiner, strukturella (E, M, N) och icke-strukturella, kan ha betydelse för ett skyddande immunsvaret. Flera studier har visat att N-proteinet är mycket immunogent och ger ett kraftigt

antikroppssvar och T-cellssvar hos covid-19-infekterade patienter. Det är viktigt att undersöka betydelsen av dessa andra proteiner. Avdödade och levande försvagade helvirusvaccinkandidater innehåller flera antigener förutom spikeproteinet, vilket skulle kunna innebära ett bredare skydd mot virusvarianter, då dessa andra antigener sannolikt muterar i mindre grad än spikeproteinet.

## 1.2 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 nu förstärkts på nationell och internationell nivå. Virussekvenser samlas i en global databas (GISAID) som ger öppen tillgänglighet till genomiska data. Multipla virusvarianter av SARS-CoV-2 har identifierats i världen och vissa är problematiska på grund av ändrade egenskaper som ökad smittsamhet och ökad virulens med allvarligare sjukdomsbild. En del varianter kan också reducera effekten av vaccin, vilket kan manifesteras som ett högt antal genombrottsinfektioner eller lågt skydd mot svår sjukdom. Mer omfattande spridning av virusvarianter inträffade efter godkännande av nuvarande vaccin och adresseras i avsnitt 6.5 i denna bilaga.

## 2 Vaccinteknologiska plattformar

### 2.1 Allmänt om vacciner

Immunsvaret efter infektion innefattar antikroppar mot smittämnet som produceras av den klass av vita blodkroppar som kallas B-celler (humoral immunförsvaret). De viktigaste antikropparna är de som fungerar genom att neutralisera (blockera) smittämnet. En annan klass av vita blodkroppar, T-celler, kontrollerar infektionsförloppet genom att eliminera infekterade celler (cellulära immunförsvaret). T-celler finns av två slag. CD8+ (mördarceller) känner igen och kan döda virusinfekterade celler och CD4+ utsöndrar signalsubstanser



och hjälper B-celler att producera antikroppar. Ett immunologiskt minne induceras i form av långlivade specifika B- och T-minnesceller. Med vacciner avser man att stimulera ett immunsvaret som efterliknar immunsvaret vid naturlig infektion. Det finns i två huvudtyper av vacciner, levande försvagade eller inaktiverade/subenhet, som fungerar på olika sätt. De covid-19-vacciner som är godkända i nuläget förefaller att fungera immunologiskt på samma sätt som de avdödade/subenhetsvaccinerna.

De avdödade/subenhetsvaccinerna ges vanligen i två doser för att beståndsdelarna ska framkalla ett immunologiskt minne, dvs. att immunförsvaret kommer att aktiveras om man utsätts för verklig smitta och man blir inte sjuk. Detta är den primära uppgiften för denna grundimmunisering. Det långvariga skyddet erhålls med en booster-dos (påfyllnadsdos) som ges tidigast fyra till sex månader efter grundimmuniseringen. Av detta följer att det är närmast oundvikligt att (minst) en booster-dos kommer att krävas för covid-19-vaccinerna.

Grundvaccinationsdoserna ger inte 100 procents antikrops-svar men det ska man nå efter booster-dosen. En liten andel personer utvecklar inte ett immunologiskt minne på grundvaccinationen och kommer då inte att svara på booster-dosen, så kallad primär vaccinationssvikt. För de som svarat på vaccinationen sjunker antikrops-nivåerna gradvis över tid till under skyddande nivå, varvid en genombrottsinfektion kan inträffa, så kallad sekundär vaccinationssvikt.

Omfattande grundforskning har bedrivits under decennier för utveckling av nya innovativa vacciner med modern genteknik. Genetiska vaccin innehåller inga antigen (delar av smittämnet) utan i stället innehåller de en ritning/instruktion för antigenet i form av genetiskt material som injiceras. Väl inne i kroppens celler utnyttjas cellens proteinfabriker för att översätta den genetiska koden till önskat protein. Här är det således kroppen som tillverkar antigenet som sedan triggar igång ett immunsvaret. Genetiska vaccin inkluderar nukleinsyre-vacciner som messenger-RNA-vaccin (mRNA-vaccin) och DNA-vaccin, samt virusvektovacciner.

Den 10 januari 2020 publicerade kinesiska forskare den genetiska sekvensen (arvsmassan) för SARS-CoV-2 inkluderande spikeproteinet. Detta gav en blåkopia för vaccintillverkning. Redan 63 dagar senare, i mars, inledde en vaccintillverkare i USA den första kliniska studien med ett mRNA-vaccin och i november 2020 publicerades de första effektresultaten från fas III-studier. Den höga skyddseffekten för

mRNA-vaccinet i den finala analysen av fas III-studien förvånade en hel värld, och är en triumf och en milstolpe för vetenskapen.

## 2.2 Nya vaccinteknologiska plattformar

### 2.2.1 mRNA-vaccin

De senaste 20 årens framsteg har gjort det möjligt att utveckla mRNA-baserade vacciner [8]. Inget sådant vaccin hade dock nått marknaden innan Pfizer/BioNTechs mRNA-vaccin Comirnaty och Modernas mRNA-vaccin Spikevax villkorligt godkändes av EMA den 21 december 2020 respektive den 6 januari 2021.

Budbärrar-RNA (messenger-RNA), upptäckt 1961, har som funktion att från kroppens arvs massa (DNA) ge instruktioner till cellen att göra proteiner. Utvecklingen av RNA-teknologin startade redan på 1970-talet med biokemisten Katalin Karikó (i dag senior vice president i BioNTech), som lyckades framställa mRNA på syntetisk väg. Det tog dock lång tid att överkomma problemen med instabilitet av mRNA, den immunreaktion och immuncellsaktivering som molekylerna satte igång och hur RNA skulle paketeras för att komma in i cellen. Karikós forskning upptäckte att det behövdes ett ämne (lipofektin) för att transportera mRNA genom cellmembranet. Senare års forskning rörande olika lipid-baserade formuleringar har visat att lipid-nanopartiklar (LNP) är mycket effektiva transportbärare. LNP har blivit den mest använda metoden för leverans av mRNA till cellen. Avgörande framsteg gjordes på 2000-talet då Karikó, i ett samarbete med immunologen Drew Weissman, fann att en modifiering av RNA-molekylen med ett byte av en av byggstenarna (nukleosiderna) minskade och eliminerade dess ogynnsamma immunreaktion [9]. Man utvecklade tekniken och kunde senare visa att modifierade mRNA kunde instruera cellen att producera stora mängder protein [10]. Detta lade grunden för mRNA-baserade vacciner som i dag är ett hett forskningsområde. Kortfattat innebär tekniken att modifierat mRNA i ett inkapslat lipidhölje ges i en injektion. Vaccinplattformen har under det senaste decenniet med lovande resultat testats prekliniskt och i tidig klinisk fas mot flera andra virussjukdomar, som zika, RS-virus och influensa, och mot olika cancersjukdomar. Katalin Karikó och Drew Weissman tilldelades i september 2021 Lasker-

priset inom kategorin klinisk forskning. Detta pris ses ofta som det mest prestigefyllda inom medicinsk forskning efter Nobelpriset.

mRNA-vaccinerna mot SARS-CoV-2 innehåller den genetiska RNA-sekvensen som kodar för virusets spikeprotein. Både Pfizers och Modernas vacciner använder modifierade RNA-nukleosider som kodar för fullängds-SARS-CoV-2-spikeprotein, medan CureVacs vaccin innehåller ett optimerat icke-kemiskt modifierat mRNA. Spikeproteinet är stabiliserat i prefusions-konfirmationen och är förpackat i en lipid-nanopartikel (LNP) vilken stabiliserar RNA-molekylen, ökar cellupptag och har en immunstärkande effekt. Cellen instrueras att översätta gensekvensen via processande i ribosomer i cytoplasman till spikeprotein, som fungerar som antigen för immunsystemet. Proteinet uttrycks och utsöndras från cellen, tas upp av antigenpresenterande celler och triggar igång ett immunsvaret med antikroppar och T-celler. RNA:t bryts ner via cellulära processer kort efter vaccination (inom 2–3 dagar). Det bör nämnas att mRNA inte träder in i cellkärnan och därmed inte interagerar eller påverkar värdcellens DNA.

### *Nackdelar*

Det finns inga tidigare godkända vacciner och erfarenheten av mRNA-vacciner hos människa är begränsad. RNA är en fragil molekyl och kräver en stringent kylkedja för transport och lagring. Modernas och Pfizers/BioNTechs mRNA-vaccin kan transporteras vid  $-20^{\circ}\text{C}$  och lagras vid  $-20^{\circ}\text{C}$  respektive  $-70^{\circ}\text{C}$ , men båda klarar sig i obruten förpackning en månad i kylskåpstemperatur ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ). Arbete pågår för att utveckla värmestabila vaccinformuleringar som kan överkomma problemen med kylkedjan.

### *Fördelar*

mRNA-vacciner framställs syntetiskt i laboratorier och därmed finns inga risker för kontamination, cellderiverade föroreningar eller infektion. RNA verkar i cellens cytoplasma, inte i cellkärnan, och kan därmed inte integreras i människocellens DNA. Vaccinerna kan produceras snabbt, till låg kostnad och i stora kvantiteter. Vaccinerna inducerar ett robust immunsvaret, både ett starkt neutraliserande anti-

kroppssvar och ett T-cellsvar. Det finns inga problem med antivektorimmunitet och vaccinerna kan ges i upprepade doser. Det är en flexibel plattform då RNA-sekvensen enkelt kan ändras och anpassas till olika virusvarianter med mutationer i S-genen.

### 2.2.2 DNA-vaccin

På 1990-talet visade forskare att DNA som injicerats i möss kunde ge ett immunsvaret mot det protein som DNA:t kodade för [11]. Detta var starten för utveckling av DNA-vacciner som innebär att en DNA-sekvens som kodar för ett specifikt viralt eller bakteriellt protein i form av en plasmidvektor injiceras. DNA-vaccin har testats i ett flertal kliniska prövningar mot olika smittämnen och cancer, men inget vaccin finns ännu godkänt för människa [12]. Flera veterinära DNA-vacciner finns dock godkända. Det största problemet har varit det låga immunsvaret som induceras och användbarhet av denna teknologi hos människa återstår ännu att bevisa. Olika strategier för att optimera DNA-vaccindesign och immunsvaret är under utprovning [13].

DNA-vaccin produceras med plasmid-DNA-teknologi. Vaccinet består av cirkulärt DNA (plasmider) och tillverkas genom att genen för det aktuella antigenet (spikeprotein) sätts in i plasmiden som sedan odlas upp i stora kvantiteter i bakterier (vanligen E-coli) och därefter renas fram från odlingen. Att notera är att efter injektion av plasmiden måste DNA komma in i cellkärnan för att i nästa steg översättas till mRNA i cytoplasman och därefter producera spikeprotein-antigenet som i sin tur triggar igång ett immunsvaret. Liksom för mRNA-vaccin är det kroppens egna celler som är vaccinfabriker, men för DNA-vacciner krävs således ytterligare ett steg via cellkärnan. För att öka upptag i cellerna måste DNA-vaccin i regel kombineras med andra tekniker som exempelvis elektroporering (en elektrisk stöt som öppnar porer i huden). Risken för integration av plasmid-DNA i värdcells-DNA har noga undersökts utan att man har funnit tecken på detta. En misstänkt säkerhetsrisk som tidigare övervakades rörde autoimmunitet med induktion av anti-DNA-antikroppar, men detta har inte visat sig vara ett problem.

Ett DNA-vaccin mot covid-19 (benämnt ZyCoV-D tillverkat av företaget Zydus Cadila i Indien) har nödgodkänts i Indien [14].

Vaccinet ges i huden (intradermalt) och i tre doser. Enligt tillverkaren har en 67-procentig skyddseffekt visats i en fas III-studie med mer än 28 000 deltagare (opublicerade data). Ett par andra DNA-vaccinkandidater testas för närvarande i klinisk fas III, ett plasmid-DNA-vaccin med elektroporering och ett plasmid-DNA-vaccin med adjuvans. Ytterligare ett tiotal kandidater testas i tidig klinisk fas.

### *Nackdelar*

Problem med lågt immunsvär. Inga godkända vacciner och erfarenhet hos människa är begränsad. Potentiell risk för integration av vaccin-DNA i värdecells-genomet. Behov av material för att öka cellupptag som elektroporering, vilket kan innebära begränsningar med att upprätthålla en hög vaccinproduktion.

### *Fördelar*

DNA-vacciner tillverkas syntetiskt, är kostnadseffektiva, flexibla och säkra att hantera. Det finns ingen risk för infektion eller antivektorimmunitet. Vaccinerna inducerar både ett antikroppssvar och ett cellulärt immunsvär. DNA är stabilt och kräver ingen kylkedja för förvaring och transport.

## **2.2.3 Virala vektorbaserade vacciner**

Virala vektorvacciner bygger på samma principer som RNA- och DNA-vacciner, men här finns genen inbyggt i ett ofarligt virus som fungerar som bärare in i kroppens celler. Konceptet med virala vektorer introducerades redan 1972 [15]. Tekniken använder sig av modifierade virus (icke-replikerande eller replikerande) som vektorer för att föra in genetiskt material (DNA) som kodar för önskat antigen i kroppens celler [16]. De virusvektorer som används mest i forskningen och kliniska prövningar är adenovirus och poxvirus då de kan inducera ett robust immunsvär med antikroppar och ett cellulärt immunsvär inkluderande cytotoxiska T-celler ("mördarceller"). Adenovirus har många fördelar då virus och dess arvs massa är väl karakteriserat. Adenovirus har en bred tropism och kan infektera flera

olika celltyper och är lätt att odla upp i stora kvantiteter. Adenovirus arvsmassa är enkelt att modifiera så att virus inte kan föröka sig i mänskliga celler genom att ta bort kritiska gener (som E1- eller E3-gener) [16]. Det finns tre godkända vektorvaccin mot ebola i EU (Ervebo, Zabdeno och Mvabea) och ett vektorvaccin mot smittkoppor (Imvanex). Ett av ebolavaccinen (Zabdeno) använder adenovirus typ 26 (Ad26) som vektor, samma som i Janssens covid-19 vaccin.

Två covid-19-vektorvacciner har villkorligt godkänts i EU, Vaxzevria (AstraZeneca) och COVID-19 Vaccine Janssen. Det finns ytterligare fyra vektorvaccin i slutlig klinisk prövningsfas. Ett ryskt Ad26/Ad5-vaccin (Sputnik V, Gamaleya), ett kinesiskt Ad5-vaccin (CanSino) en europeisk vaccinkandidat som använder ett gorilla-adenovirus som vektor (ReiThera) och ett schimpansadenovirus typ 68-vaccin (Gritstone Oncology, USA).

De vektorbaserade vacciner som har godkänts eller befinner sig i sen klinisk prövning har alla använt olika genetiskt modifierade humana adenovirustyper – som Ad26 och Ad5, eller schimpansadenovirus (ChAdOx1 i Astrazenecas vaccin) – som bärare för den genetiska instruktionen för spikeproteinet i SARS-CoV-2. Adenovirus-vektorn kan inte föröka sig i människa och därmed inte orsaka sjukdom. Den virala vektorn med DNA-sekvensen injiceras, tas upp i kroppens celler som instrueras att tillverka spikeproteinet som sedan triggar igång ett immunförsvar med antikroppar och T-celler. DNA-sekvensen måste ta sig in i cellkärnan för att där översättas till mRNA som i cytoplasman översätts till spikeproteinet. Nackdelen med dessa vacciner är att ett immunsvaret mot vektorn (antivektorimmunitet) potentiellt kan försvaga effekten. Detta kan uppstå om man tidigare har exponerats för ett adenovirus som används som vektor eller har inducerats vid upprepad vaccination med vektorn. Det finns olika strategier för att övervinna antivektorimmunitet; vissa covid-19-vacciner använder animala virus (t.ex. schimpansadenovirus i Vaxzevria) eller så används typer av humant adenovirus som inte ofta infekterar människor (t.ex. Ad26 i Janssens vaccin). Ett covid-19-vaccin (Sputnik V) använder en typ av adenovirus för den första dosen och en annan typ för andra dosen (Ad26 första dosen, Ad5 andra dosen).

### *Nackdelar*

Immunsvaret mot vektorn, antingen på grund av tidigare kontakt med vektorvirus eller vid upprepad vaccination med samma vektor, som i vissa fall kan leda till minskad skyddseffekt. Detta kan omöjliggöra att upprepade påfyllningsdoser ges. Potentiell risk för integration av vaccindna i värdcellsgenomet.

### *Fördelar*

Lätt att tillverka till låg kostnad. Stabilt och kan lagras och transporteras i kylskåpstemperatur. Genererar både antikroppar och ett starkt T-cellsvar. Vissa vektorvaccin kan ges som singeldos, även om detta har kommit att ifrågasättas mot bakgrund av mutationer och uppkomst av nya virusvarianter (se avsnitt 6.5 nedan).

## **2.3 Traditionella vaccinteknologiska plattformar**

### **2.3.1 Levande försvagade vaccin**

Levande försvagade vacciner innehåller virus eller bakterier som försvagats så att de inte orsakar sjukdom utan endast en mild infektion. Försvagning av smittämnet kan åstadkommas genom upprepade odlingar i cellkultur eller genom att virus och bakterier modifieras med genteknik. Att det är en levande patogen innebär att immunsvaret liknar det vid en naturlig infektion och stimulerar alla komponenter av immunförsvaret utan behov av adjuvans (immunstärkande ämnen). Det är förklaringen till att behovet av påfyllningsdoser är mindre än för andra vaccintyper. Exempel på godkända levande försvagade vaccin är MPR-vaccinet (mot mässling, påssjuka och röda hund), rotavirusvacciner som ges oralt och ett av vaccinerna mot influensa som ges via nässprej (Fluenz Tetra). Smittkoppsvaccinet, som utrotade sjukdomen, var det första godkända levande försvagade virusvaccinet som användes.

Det finns en covid-19-vaccinkandidat (COVI-VAC) från Serum Institute i Indien som bygger på ett genetiskt försvagat SARS-CoV-2-virus. Vaccinet testas i tidig klinisk prövningsfas (fas I) och ges intranasalt med näsdroppar.

### *Nackdelar*

Potentiell risk att virus reverterar, blir virulent igen, och orsakar sjukdom. Levande försvagade vacciner är kontraindicerade för immunosupprimerade individer och gravida kvinnor. Rigorösa regler gäller för vaccintillverkning på grund av levande virus och kräver högsta säkerhetsnivå på laboratoriet.

### *Fördelar*

Robust immunsvaret mot alla virusantigener (inte bara mot spikeprotein). Genererar både antikroppar och T-cellsvar liknande den vid naturlig infektion. Det är möjligt att utveckla intranasala formuleringar som kan inducera ett lokalt immunsvaret i slemhinnor i övre luftvägarna med syfte att direkt blockera virusets inträde i kroppen.

## **2.3.2 Inaktiverade helvirusvaccin**

Inaktiverade vacciner tillverkas genom att bakterier eller virus odlas upp och sedan avdödas med värme eller på kemisk väg (t.ex. formalin eller  $\beta$ -propiolaktin). Vaccinerna kan bestå av hela mikroorganismer eller framrenade inaktiverade delar av dessa (subenhetsvacciner, se nedan). Exempel på godkända inaktiverade helvirusvacciner är poliovaccin och TBE-vaccin.

I pipeline finns flera vaccinkandidater som bygger på inaktiverade SARS-CoV-2-virus och befinner sig i sen klinisk prövningsfas. Ett av fem kinesiska inaktiverade vacciner, CoronaVac (Sinovac), är under löpande granskning av EMA. Även ett europeiskt vaccin från Valneva (VLA2001), för vilket EU har slutit uppköpsavtal, är under löpande granskning hos EMA.

### *Nackdelar*

Eftersom vaccinet inte ger en mild infektion, som levande försvagade vacciner, måste antikroppssvaret förstärkas på annat sätt. Nästan alltid finns behov av adjuvans (t.ex. aluminium) och vanligen krävs upprepade påfyllningsdoser för upprätthållande av skydd. Kräver hög laboratoriesäkerhet för modifiering av virus och bakterier. Genererar



framför allt antikroppssvar och inte primärt ett cellulärt immunsvaret. Utvecklingen av nya adjuvans är ett intensivt forskningsfält där immunsvaret kan styras till att inducera ett mer optimalt immunsvaret inkluderande ett starkt T-cellsvar [17].

### *Fördelar*

Omfattande och lång erfarenhet hos människa med många godkända vacciner. Inget levande virus och därmed ingen risk för sjukdom. Genererar ett immunsvaret mot flera virusantigener (inte bara spikeprotein).

### **2.3.3 Subenhetsvaccin**

Vacciner kan innehålla endast utvalda delar av bakterier eller virus som man vet inducerar ett skyddande immunsvaret. Exempel på godkända subenhetsvacciner är vacciner mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) och pneumokocker som innehåller delar (polysackarider) av bakterier, medan vacciner mot hepatit B och influensa innehåller delar (proteiner) av virus. Delarna extraheras och renas fram efter odling av mikroorganismerna eller så tillverkas proteiner med rekombinant DNA-teknik (se nedan). Vissa vacciner innehåller inaktiverade toxiner (toxoider) som är produkter från bakterier. De tillverkas genom att bakterier odlas och det bildade toxinet renas fram och inaktiveras på kemisk väg. Exempel på sådana vaccin är difteri- och stelkrampsvaccin.

### **2.3.4 Proteinbaserade subenhetsvaccin och VLP**

På 1980-talet började man tillverka vaccin med rekombinant DNA-teknik, vilket innebär att man sätter in en DNA-sekvens/gen för ett önskat protein i virus, bakterier, jäst eller celler och odlar dessa så att de uttrycker det önskade proteinet [18]. Antigenet renas sedan fram och blandas med olika hjälpämnen till ett vaccin. Det finns olika expressionssystem som kan producera stora mängder protein t.ex. baculovirus-insektcell-systemet som använts för att tillverka ett godkänt HPV-vaccin (Cervarix). Vid tillverkningen bildar vissa proteiner spontant viruslika partiklar (VLP) som liknar ett virus, men inte

innehåller någon arvsmassa och inte kan orsaka en infektion. VLP är mer immunogena än separata proteiner. Exempel på VLP-vacciner är vaccin mot hepatit B och HPV. I regel behöver ett adjuvans ingå i proteinvacciner för att förstärka immunsvaret. Rekombinant DNA är en numera väletablerad teknik som underlättat utveckling, design och produktion av proteinsubenhetsvacciner.

Flera covid-19-vaccinkandidater är proteinbaserade och befinner sig i slutfasen av kliniska prövningar. Formuleringarna skiljer sig åt beroende på vilka delar av proteinet som ingår, hela spikeproteinet eller bara den receptorbindande domänen, och på typ av adjuvans. Vacciner för vilka EU har slutit avtal är Novavax nanopartikelvaccin, producerat i baculovirus, innehållande fullängds rekombinant SARS-CoV-2-spikeprotein med ett saponinbaserat adjuvans (Matrix-M) och Sanofi Pasteurs vaccin, producerat i baculovirus, innehållande rekombinant spikeprotein med GSK:s skvalen-baserade adjuvans (AS03). Ett kanadensiskt växtbaserat VLP-vaccin (Medicago Inc.) adjuvanterat med AS03 finns också i sen klinisk prövningsfas III.

### *Nackdelar*

Produktionsprocessen är långsammare än för genetiska vacciner och ger ett lägre utbyte eftersom en större mängd (milligramdoser snarare än mikrogram) krävs. Behov av adjuvans för att uppnå ett starkt immunsvär. Genererar framför allt ett antikroppssvar, men med nya adjuvans kan det cellulära immunsvaret förstärkas. Kräver ofta upprepade påfyllningsdoser för upprätthållande av skydd. Adjuvanset AS03 från GSK ingick i vaccinet mot influensapandemin (H1N1) 2009 (Pandemrix, tillverkat i Europa) och har postulerats vara orsaken till många fall av narkolepsi hos unga människor i norra Europa. Orsaksmekanismen är oklar och ett flertal hypoteser finns redovisade [19, 20]. Inget samband med narkolepsi observerades för samma pandemiinfluensavaccin med AS03 (Arepanrix) som producerades av GSK i Kanada. Användning av AS03 kan utgöra en kommunikativ utmaning, i synnerhet om mRNA-vaccinen fortsätter att fungera bra och tolereras väl. Adjuvanset Matrix-M som används av Novavax har använts med framgång inom veterinärmedicinen.

## Fördelar

Lång erfarenhet hos människa med många godkända vacciner. Mycket säkra, ingen risk att för sjukdom, väletablerad teknologi. Relativt enkelt och snabbt att framställa protein i bakterier, jäst eller cellkultur med rekombinanta tekniker. Kan förvaras i kylskåpstemperatur.

## 3 Regulatoriska processer i EU och villkorat godkännande av covid-19-vaccin

### 3.1 Godkännandeprocessen i EU

Det regulatoriska systemet för läkemedel och vaccin inom EU bygger på samverkan mellan nationella myndigheter och EMA. Godkännande av nya läkemedel baseras oftast på ett gemensamt beslut fattat av flera eller alla EU-länder. Kommissionen ansvarar för regelverket, som styr arbetet i alla EU-länder, och fattar det formella beslutet om godkännande [21].

Vacciner är en kategori av läkemedel som inom EU ska granskas enligt en central granskningsprocedur (för ytterligare information, se även delbetänkandet avsnitt 5.6). En godkännandeprocess startar med att tillverkaren skickar in en ansökan om försäljningstillstånd för sitt vaccin. Ansökan ska innehålla vetenskaplig dokumentation inom tre huvudområden: farmaceutisk kvalitet, preklinisk farmakologi och toxikologi samt klinik. Det finns tydliga krav på studiernas genomförande och storlek som beskrivs i ett flertal vetenskapliga riktlinjer publicerade på EMA:s webbplats. Ett exempel är en regulatorisk riktlinje rörande den kliniska utvärderingen av nya vacciner [22].

Kliniska prövningar ska genomföras i olika faser. I fas I undersöks vaccinets säkerhet i en liten grupp av 10–50 friska frivilliga försökspersoner, fas II utförs på 50–500 personer för att studera immunsvaret, säkerhet och för att bestämma vaccindos och dosschema och slutligen fas III med många tusen personer för att studera vaccinets skyddseffekt och säkerhet i en population som vaccinet är avsett för. Fas III-studier bör vara randomiserade, blindade och placebo-kontrollerade. Efter att vaccinet godkänts utförs fas IV-studier, en typ av övervakningsstudier då vaccinets effekt och säkerhet dokumenteras i större populationer och i verkliga livet (*real-world studies*).

De nationella myndigheterna står för den vetenskapliga granskningen och värderingen av nya läkemedel och vaccin. Det är två medlemsländer (rapportör och co-rapportör) som ansvarar för den primära utredningen, som sedan kommenteras av övriga medlemsländer innan EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP gör sin slutbedömning. I regel tar det mer än 12 månader från ansökan till godkännande.

I normala fall ska all dokumentation om kvalitet, effekt, säkerhet på läkemedlet skickas in samtidigt i en ansökan innan utvärdering kan inledas. När det råder en kritisk situation i samhället som beror på omfattande sjukdomsutbrott eller en pandemi kan EMA snabba på processen för att få tillgång till mediciner eller vacciner. Ett förfarande som då kan initieras är en löpande granskning av data, så kallad *rolling review*. I denna situation granskas data allt eftersom de blir tillgängliga från pågående studier och processen är lika noggrann som när all dokumentation skickas in samtidigt, men med kortare bedömningstid. När EMA bedömer dokumentationen som tillräcklig kan företaget skicka in sin ansökan. För att godkännande ska kunna ges krävs att nyttan måste vara större än risken för allvarigare biverkningar. Det påskyndade arbetet med en löpande granskning innebär inte att kraven för godkännande ändras eller är lägre.

Vid granskning av dokumentationen inför godkännandet ställs också krav på en plan för uppföljning. Företagen har skyldighet att skicka in en riskhanteringsplan (*Risk Management Plan*, RMP) som ska beskriva hur uppföljning avseende kända, befarade eller sällsynta biverkningar ska ske efter godkännandet. RMP kan inkludera krav på specifika säkerhetsstudier (*post-authorisation safety studies*, PASS), nya effektivitetsdata i så kallade real-world-studier (*post-authorisation efficacy studies*, PAESs), uppföljning via särskilda register samt riskminimeringsåtgärder som t.ex. utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal om specifika biverkningar. Rapportering av biverkningar och uppföljningsstudier ska ske med regelbundna intervall till ansvariga myndigheter. RMP och uppföljningsdata av säkerhet bedöms av EMA:s säkerhetskommitté för läkemedel, PRAC.

De grundläggande kraven för godkännande av läkemedel utgår från EU-direktivet 65/65/EEG som sedermera uppdaterats med nya krav och procedurer genom direktivet 83/2001/EG [21] som kräver att det sökande företaget visar att nytta-riskbalansen är positiv för den patientgrupp som anges i indikationen, det vill säga att den samman-

vägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna.

EMA:s vetenskapliga kommitté, CHMP, med representation från samtliga medlemsländer, granskar och bedömer om produktokumentationen är tillräcklig enligt fastställda krav och lagar och om nytta-riskbalansen är positiv. CHMP skriver en rekommendation om godkännande till kommissionen, som fattar det formella beslutet om ett EU-gemensamt godkännande. Produktresumén är det officiella dokument som beskriver ett läkemedels/vaccins egenskaper och villkoren för marknadsföring. Produktresumén återfinns på Läkemedelsverkets webbplats eller, för centralt godkända produkter, på EMA:s webbplats.

Som alternativ till ett fullständigt godkännande finns villkorat godkännande för att underlätta tidig tillgång till mediciner eller vaccin som uppfyller ett medicinskt behov såsom under den rådande pandemin. Ett villkorat godkännande innebär att företaget måste uppfylla speciella krav, som i fallet med covid-19-vaccinerna är att inkomma med kompletterande data och slutliga resultat från de pågående fas III-studierna som ska fortsätta under två år. Ett villkorat godkännande omvandlas till ett vanligt godkännande om de uppföljande studierna bekräftar de positiva egenskaperna. I väntan på detta omvärderas godkännandet årligen. Om de bekräftande studierna misslyckas kan läkemedlet tas bort från marknaden.

Ett villkorat godkännande, om än provisoriskt, är ett formellt godkännande och företaget har försäljningstillstånd för alla producerade satser av sitt vaccin. Företaget har fullt ansvar för sitt vaccin och dess effekter. Detta skiljer sig från de nödgodkännande som tillämpats i många andra länder, t.ex. USA, där man ger formellt tillstånd till att använda ett icke-godkänt vaccin i en nödsituation. I dessa fall är det staten som har ansvar för om något går fel med vaccinet. Detta var en avgörande orsak, liksom frågan om tillit till processen som helhet, som ledde till att EU:s samtliga medlemsländer valde att inte bevilja nödgodkännande.

### 3.2 EMA:s initiativ och aktiviteter rörande covid-19-vacciner

EMA har sedan tidigare upprättat en plan för sin respons till allvarliga hälsohot som beskriver roller och ansvarsområden för de vetenskapliga kommittéerna och myndighetens personal (*Health Threats Plan 2018*) [23].

EMA etablerade tidigt i pandemin en särskild grupp av experter från myndigheten och från de vetenskapliga kommittéerna, kallad COVID-19 EMA Pandemic Task Force (COVID-ETF), vars främsta uppgift är att samla expertisen i EU:s regulatoriska nätverk (EMRN) och säkra ett snabbt och koordinerat svar på pandemin [24]. ETF-aktiviteter inkluderar att ge snabb vetenskaplig rådgivning och utveckla regulatoriska riktlinjer till företagen samt löpande granska produktokumentation för att möjliggöra ett accelererat godkännande av vacciner och antivirala terapier mot covid-19 [25]. Vidare ska ETF ge stöd till nationella läkemedelsmyndigheter och kommissionen för att snabbt agera vad gäller utveckling, godkännande och säkerhetsövervakning av covid-19-vacciner. ETF ska också bidra till PRAC:s arbete med bedömning av nya säkerhetssignaler relaterade till covid-19-vacciner. En särskild farmakovigilansplan (*core RMP*) har utvecklats av EU:s regulatoriska nätverk för att följa upp säkerhet och effektivitet av covid-19-vacciner efter godkännandet [26]. Samarbete har etablerats med internationella regulatoriska myndigheter i en koalition, International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) och WHO, för att harmonisera utvecklingen av covid-19-vacciner och antivirala terapier i världen [27].

### 3.3 Regulatoriska krav för godkännande av covid-19-vacciner

I juni 2020 publicerade amerikanska Food and Drug Administration (FDA) som första regulatoriska myndighet en riktlinje och rekommendationer för industrin angående utveckling och krav för godkännande av covid-19-vaccin [28]. Detta dokument har under 2021 uppdaterats med vad som krävs för nödgodkännande. FDA:s riktlinje har fått stort genomslag i hela världen och styrt hur covid-19-vaccinstudierna har utformats och genomförts av industrin.

För det kliniska utvecklingsprogrammet ges rekommendationer om att genomföra prövningarna enligt de olika faserna (I, II och III) men i en snabbare takt än tidigare och i en adaptiv design där faserna

kan löpa parallellt. Kriterier för att avancera vaccinet från en prövningsfas till en annan ska finnas specificerade. Fas III-studier ska vara randomiserade, dubbelblinda och placebo-kontrollerade och inkludera en population med adekvat representation av etniska grupper, äldre och patienter med samsjuklighet. Vid ett nödgodkännande bör data på minst två månaders uppföljning av effekt och säkerhet efter fullständig vaccination finnas tillgängliga. Uppföljning av studiedeltagarna ska fortsätta minst ett till två år för att evaluera duration av skydd och eventuella sena allvarliga biverkningar. En plan ska finnas om företagen i förtid bryter blindningen av studien för att erbjuda vaccin till deltagare som fått placebo. Det är praxis att sluta ge placebo i en studie om de pre-specificerade kriterierna för effekt är uppfyllda. För detta ändamål finns en oberoende vetenskaplig kommitté för varje enskild studie.

I fas III-studierna rekommenderas symtomatisk PCR-konfirmerad covid-19-infektion som primär utvärderingsvariabel (endpoint). Sekundära endpoints inkluderar effekt mot svår sjukdom, sjukhusinläggning och död. Standardiserade falldefinitioner för mild och svår covid-19-infektion ska användas. Statistiska krav för att säkra att vaccinet verkligen är effektivt inkluderar att estimatet för skyddseffekten i fas III-studien är minst 50 procent och att det nedre konfidensintervallet ligger över 30 procent. Studieprotokollen ska innehålla statistiska beräkningar av studiestorlek och specificerade tidpunkter för interimanalyser. Med andra ord ska studien vara tillräckligt dimensionerad för att säkra tillförlitliga effektestimater. I tillägg till skyddseffektdata måste det finnas adekvat med data för att bedöma nyttariskbalansen för vaccinet.

När ett effektivt covid-19-vaccin redan är godkänt och finns på marknaden är det ur etisk synpunkt inte acceptabelt att fortsätta med placebo-kontrollerade studier. FDA rekommenderar i detta läge jämförande (statistisk non-inferiority) effektstudier mellan ett nytt vaccin och ett godkänt. Det statistiska kriteriet för positivt utfall inkluderar att nedre gränsen på konfidensintervallet för relativ effekt ska vara över eller lika med 10 procent.

I regel ska vacciner mot infektiösa sjukdomar inkludera en säkerhetsdatabas på minst 3 000 studiedeltagare vaccinerade med den dosregim som avses för godkännande och detta bör uppfyllas med råge för covid-19-vacciner. Säkerhetsutvärdering skiljer sig inte från andra vacciner för infektionssjukdomar. Reaktogenicitet med lokala och

systemiska biverkningar ska karakteriseras under minst sju dagar efter varje vaccination i ett adekvat antal personer och andra oönskade händelser under minst 21–28 dagar efter varje dos. Allvarliga biverkningar är särskilt viktiga och ska utvärderas under minst sex månader efter fullständig vaccination. Eventuella graviditeter under studien ska följas upp hos både mor och barn.

En potentiell säkerhetsincident som särskilt uppmärksammats av FDA, EMA och andra regulatoriska myndigheter i världen är risken för vaccinassocierad förstärkning av respiratorisk sjukdom (VAERD) [29]. Detta är en allvarlig reaktion som är viktig att utesluta för covid-19-vacciner. I djurstudier med vaccinkandidater mot SARS-CoV-1 och MERS-CoV har en intensifiering av lungsjukdom med immunpatologi observerats när vaccinerade djur utsattes för virus igen. VAERD har tidigare observerats hos människa i studier av inaktiverade helvirusvacciner för mässling och RS-virus. Händelsen har associerats med en kombination av icke-neutraliserande antikroppar som producerar immunkomplex och ett cellulärt immunsvaret med dominans av så kallade typ 2-hjälpar-T-celler (Th2). Ett immunsvaret dominerat av en annan typ av hjälpar-T-celler (Th1) är önskvärt liksom ett högt neutraliserande antikroppssvar. För att utesluta potentiell VAERD krävs specifika studier i djurmodeller innan kliniska studier av covid-19-vacciner påbörjas, en detaljerad karakterisering av immunsvaret (bindande antikroppar kontra neutraliserande antikroppar och Th1/Th2-balansen) och noggrann övervakning under kliniska studier och i säkerhetsuppföljningar av covid-19-vaccin. Hittills har inget covid-19-vaccin visats vara associerat med en symtombild överensstämmande med VAERD.

EMA har utfärdat flera riktlinjer till industrin vad gäller genomförande av studier och uppföljning [30]. Kraven på dokumentation inför godkännande överensstämmer i stort med kraven från FDA. EMA har dock inte satt en miniminivå på minst 50 procents skyddseffekt, utan anger att data ska granskas från vaccin till vaccin baserat på all dokumentation av effekt och säkerhet. I vetenskaplig rådgivning till företag har ETF rekommenderat att nedre konfidensintervallet för effekttestimatet ska vara över 20, helst 30 procent. Vidare anges det att falldefinitioner för symtomatisk covid-19-infektion för primär endpoint ska följa US CDC:s/ECDC:s definitioner eller andra internationella falldefinitioner och för svår sjukdom ska WHO:s skala för allvarlighetsgrad användas. I fas III-studierna rekommenderas



deras att minst 25 procent av deltagare ska vara 65 år eller äldre. ETF har bedömt att en säkerhetsdatabas på minst 3 000 personer med en säkerhetsuppföljning på minst sex veckor är tillräcklig för ett villkorat godkännande.

I en framtid när ett immunologiskt korrelat för skyddseffekt (dvs den nivå av neutraliserande antikroppar som ger skydd) finns etablerat kan i stället för stora effektstudier jämförande studier (non-inferiority-studier) av skyddande antikroppssvar mellan ett nytt och godkänt vaccin räcka för ett godkännande. Denna metod blir aktuell för studier av boosterdosor samt för primära vaccinationer så snart det anses oetiskt att jämföra mot placebo.

### 3.4 Regulatoriska krav för godkännande av uppdaterade vaccin mot virusvarianter

Både EMA och FDA har publicerat riktlinjer för krav på dokumentation för godkännande av uppdaterade covid-19-vaccin som avser att ge skydd mot nya SARS-CoV-2-virusvarianter [31, 32].

EMA anger att det måste finnas ett rättfärdigande av de virusvarianter som inkluderas i ett variant-specifikt vaccin som avses att användas i Europa, baserat på sjukdomsövervakning och karakterisering av cirkulerande stammar vid tiden för val av varianter. Så snart ett globalt forum finns etablerat, t.ex. av WHO, för att stödja val av varianter ska dessa rekommendationer konsulteras.

Två grundkrav ska vara uppfyllda:

- Ett covid-19-vaccin innehållande ursprungsstammen måste vara godkänt, och
- tillverkningsprocessen, kontroller och anläggningen för produktion av variant-specifikt vaccin måste vara samma eller liknande de som för ursprungsvaccinet.

Kvalitet av vaccinet måste dokumenteras som för alla andra vacciner. Om vaccinet är avsett att innehålla flera varianter (multivalent) kan särskilda krav ställas för att säkra kvaliteten på de individuella stammarna. Det finns inga krav på ytterligare prekliniska studier än de som gjordes för ursprungsvaccinet.

Effekten av vaccinet ska dokumenteras genom kliniska data på immunsvaret i:

- en studie efter primärvaccination med variant-vaccinet till SARS-CoV-2-naiva individer, och
- en studie efter en singel-dos (boosterdos) till individer som tidigare primärvaccinerats med ursprungsvaccinet.

Det finns således inga krav på att genomföra studier av skyddseffekt. För att brygga över från effekten dokumenterad med ursprungsvaccinet till variantvaccinet ska neutraliserande antikroppssvar mätas mot korresponderande vaccinstam. Kriterier som ska vara uppfyllda vid jämförelse av immunsvaret inducerat av variantvaccinet mot variantstammen med immunsvaret inducerat av ursprungsvaccinet mot ursprungstammen finns definierat i riktlinjen, liksom sekundära utvärderingsvariabler.

Om epidemiologin för SARS-CoV-2 indikerar att primärvaccination med ursprungsvaccinet inte är av nytta för studiedeltagare kan en alternativ väg vara att jämföra immunsvaret efter variantvaccinet med historiska data på immunsvaret på ursprungsvaccinet.

I studien av singel-dos av variantvaccinet kan studiedeltagare i tidigare kliniska studier som fått två doser av ursprungsvaccinet utnyttjas. Dosintervallet till singeldosen bör diskuteras med regulatoriska myndigheter. Neutraliserande antikroppssvar mot varianten efter singeldosen med variantvaccinet jämförs med immunsvaret mot ursprungstammen efter primärimmunisering med ursprungsvaccinet och i en sekundäranalys mot variantstammen.

Det är valfritt att inkludera en arm där primärvaccinerade med ursprungsvaccinet får en påfyllnadsdos med ursprungstammen. Med denna design kan man belysa om en tredje dos av ursprungsvaccinet ger ett tillräckligt antikroppssvar för att neutralisera varianten.

Om ett immunologiskt korrelat till skydd etablerats kan i stället studier med andel individer med skyddande antikroppsnivåer efter vaccination med variantvaccinet användas som primär endpoint.

Säkerhetsdata som insamlas i studierna av immunsvaret bedöms vara tillräckliga för godkännande av variantvaccinet.

## 4 Regulatorisk och vetenskaplig evidens för godkända covid-19-vacciner

I Europa finns per den 5 december 2021 fyra villkorligt godkända covid-19-vacciner innefattande två mRNA-vaccin (Comirnaty och Spikevax) och två vektorbaserade (Vaxzevira och COVID-19 Vaccine Janssen) (se översiktstabell nedan).

Den vetenskapliga grunden för godkännande av varje vaccin beskrivs i det följande avsnittet baserat på EMA:s bedömningsrapporter, European Public Assessment Reports (EPAR). De flesta studier är publicerade i vetenskapliga artiklar och estimaten för skyddseffekt kan skilja sig något från EPAR.

**Tabell 1 Översikt över villkorligt godkända vacciner i EU**

Vaccin	Comirnaty BNT162b2	Spikevax (mRNA-1273)	Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19)	COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S)
<i>Tillverkare</i>	Pfizer/BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Janssen
<i>Plattform</i>	mRNA	mRNA	Viralvektor (ChAdOx1)	Viralvektor (adenovirus typ 26)
<i>EMA/KOM- godkännande</i>	21 december 2020	6 januari 2021	29 januari 2021	11 mars 2021
<i>Antal doser</i>	2 (3 v intervall)	2 (4 v intervall)	2 (4–12 v intervall)	1
<i>Godkänd ålder</i>	fr.o.m. 12 år	fr.o.m. 12 år	fr.o.m. 18 år	fr.o.m. 18 år
<b>Fas III-studie</b>				
<i>Antal deltagare</i>	43 458	30 420	23 848	43 783
<i>Skyddseffekt</i>	95,0% (95% CI 90,3, 97,6)	94,1% (95% CI 89,3, 96,8)	66,5% (95% CI 56,9, 73,9)	66,9% (95% CI 59,0, 73,4)
	Svår sjukdom 66,4% (1 fall vaccin, 3 placebo)	Svår sjukdom 100% (0 fall vaccin, 30 placebo)	Hospitalisering 100% (0 fall vaccin, 10 placebo)	Svår sjukdom 76,7% (14 fall vaccin, 60 placebo)
<i>Vanliga biverkningar</i>	Lokal smärta, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta, ledvärk, feber, lymfkörtelsvullnad. Mindre biverkningar hos äldre. Ökade biverkningar efter dos 2.	Lokal smärta, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta, ledvärk, feber, lymfkörtelsvullnad. Mindre biverkningar hos äldre. Ökade biverkningar efter dos 2.	Lokal smärta, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta, feber- och sjukdomskänsla, feber, frysningsvärk, ledvärk, illamående. Mindre biverkningar hos äldre. Mindre biverkningar efter dos 2.	Lokal smärta, huvudvärk, trötthet, muskelsmärta, illamående, feber. Mindre biverkningar hos äldre.
<i>Hållbarhet</i>	Frys –70°C (9 mån) Frys –20°C (2 veckor)	Frys –20°C (9 mån) 2–8°C (1 mån)	2–8°C (6 mån)	Frys –25°C till –15°C (24 mån) 2–8°C (4,5 mån)

*Källa:* EMA EPAR ([https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section)) och produktresuméer (SPC). (<https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>) för respektive vaccin.

Det är viktigt att påpeka att resultaten i fas III-studierna för olika covid-19-vacciner inte är direkt jämförbara. Data om immunsvaret inkluderande neutraliserande antikroppar och T-celler går inte att jämföra mellan studierna då det saknas internationellt standardiserade tester. Multipla variabler som skiljer sig mellan studierna påverkar estimeringen av skyddseffekt mot covid-19 och måste beaktas. Variablerna inkluderar faktorer som val och särdrag av studiepopulation, cirkulerande SARS-CoV-2-varianter, frekvens av smitta, definition, val och

kvalitetssäkring av utvärderingsvariabler (*endpoints*), tidpunkt för effektutvärdering efter vaccination och potentiell bias i utförandet [33]. Att notera är att skyddseffekten mot svår sjukdom är hög för samtliga covid-19-vacciner och högre än den för mild till moderat infektion även om det var för få fall för att erhålla robusta effekt-estimat för svår sjukdom. Förutom vaccineffekten finns andra fördelar och nackdelar att ta hänsyn till vid val av vaccin som möjligheter till leverans och lagring, kylkedja, en-dos-administration och säkerhetsprofil.

#### 4.1 Regulatorisk grund för villkorat godkännande av Comirnaty

Den kliniska dokumentationen för Pfizer/BioNTechs Comirnaty som ingick i ansökan om godkännande omfattade ett utvecklingsprogram med fas I, II och III studier enligt tabell 2 [34]. Inga studier är slutförda då deltagarna i fas III-studien ska följas upp i två år efter andra dosen. Studiepopulationen innefattade över 44 000 personer i olika åldersgrupper, inkluderande äldre 65–85 år. De två yngsta åldersgrupperna, 16–18 och 12–15 år, adderades till studieprotokollet under fas III-prövningens gång.

Den första fas I-studien startade i april 2020 i Tyskland och var den första i människa med mRNA-teknologin. Övriga studier genomfördes i USA och expanderades i slutfasen till andra länder i världen (Argentina, Brasilien, Sydafrika, Tyskland, Turkiet). De tidiga studierna gav data om biverkningsprofilen och var designade för val av optimal vaccinkandidat, dos och schema för vidare utvärdering av effekt och säkerhet i den stora fas III-studien.

**Tabell 2**      **Översikt över kliniska utvecklingsprogrammet för Comirnaty**

Fas och studiedesign	Vaccindos BNT162b2	Antal deltagare	Åldersgrupp
<b>Fas I/II</b> Randomiserad, öppen, dos-eskalerande. Första studien i människa.	1, 3, 10, 20, 30 µg	60	18–55 år
<b>Fas I/II/III</b> Effekt, säkerhet, immunsvar. Randomiserad, observer-blind, placebo-kontrollerad.	Fas I: 10,20,30 µg,	90	18–55 år; 65–85 år
	Fas II: 30 µg	360	18–55 år; 65–85 år
	Fas III: 30 µg	44 000	12–16 år; 16–55 år; över 55 år

*Källa:* EMA EPAR för Comirnaty ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

#### 4.1.1 Studieresultat

Immunsvaren inkluderande SARS-CoV-2 S1- och RBD-bindande IgG-antikroppar, neutraliserande antikroppar och T-cellssvar mättes vid olika tidpunkter efter första och andra vaccindosen. För att underlätta tolkningen av immunsvaren, i avsaknad av ett immunologiskt korrelerat till skydd, jämfördes antikropps nivåerna efter vaccination med en panel av konvalescentsera från patienter som genomgått naturlig covid-19-infektion.

##### *Immunsvär*

Immunsvarsstudierna i fas I och II gav stöd för val av vaccinformuleringen BNT162b2, dosen 30 µg och schemat med två doser givna med 3 veckors mellanrum. Resultaten visade att två doser gav betydligt högre antikropps nivåer än en dos och att två doser behövdes hos vuxna för optimalt svar. Neutraliserande antikropps svar efter vaccination var numeriskt högre än de i konvalescentsera efter naturlig infektion. Neutraliserande och bindande IgG-antikropps svar var generellt lägre och steg långsammare hos äldre individer än yngre, medan de cellulära immunsvaren låg på samma nivå i båda åldersgrupperna. T-cellssvaret var polariserat mot Th1, vilket är positivt vad gäller risken för VAERD. Immunsvaren i studierna följs upp kontinuerligt för att utvärdera hur länge de står kvar på lång sikt och eventuellt

behov av påfyllnadsdoser. Data på immunsvär från fas III-studien fanns inte tillgängliga vid tiden för godkännandet.

### *Effekt*

Huvudstudien för godkännandet av BNT162b2-vaccinet är en multi-nationell, singel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad fas III-studie inkluderande 43 448 försökspersoner 16 år och äldre, 21 720 som fick mRNA-vaccinet (30 µg per dos) och 21 728 som fick placebo [34, 35]. Båda grupperna fick två intramuskulära injektioner (0,3 ml per dos) med 21 dagars mellanrum (19 till 42 dagar). Personer med fetma eller andra underliggande tillstånd var generellt väl representerade och över 40 procent av deltagarna var över 55 år, 21 procent över 65 år och 4,3 procent över 75 år. Gravida kvinnor, immunsupprimerade patienter, barn och personer som haft tidigare klinisk covid-19-infektion var exkluderade. Primär endpoint var PCR-positiv symptomatisk covid-19-infektion hos serologiskt negativa personer som påvisades minst sju dagar efter andra dosen. En andra primär endpoint var skyddseffekt hos deltagare med eller utan evidens på tidigare covid-19-infektion. Sekundära utvärderingsvariabler inkluderade skyddseffekt mot allvarlig sjukdom. Studien var händelse-driven med ett definierat antal fall av covid-19 som skulle inträffa för att initiera interimanalyser och den finala effektanalysen (n=164) baserat på antaganden om vaccinets skyddseffekt och infektionsfrekvensen i placebogruppen. Kriterier för positivt utfall var pre-specifierade liksom stoppkriterier vid suboptimal effekt.

Primär effektpopulation som uppfyllde alla kriterier på följsamhet till protokollet, dosintervall och seronegativ test inkluderade 36 621 deltagare (18 242 fick vaccin och 18 379 placebo). Skyddseffekten mot symptomatisk covid-19-infektion var 95 procent (95% CI: 90,3–97,6) baserat på 170 fall (8 fall vaccin, 162 placebo). Vaccin-effekten hos de med eller utan evidens på tidigare infektion var 94,6 procent (95% CI: 89,9–97,3). Liknande estimat av skyddseffekt på över 90 procent observerades hos subgrupper definierade utifrån ålder, kön, ras, etnicitet, BMI och existerande underliggande sjukdomar. Skyddseffekten i åldersgruppen över 65 år var 94,7 procent (95% CI: 66,7–99,9). Mellan första och andra dosen rapporterades 39 fall i vaccingruppen och 82 fall i placebo resulterande i en skyddseffekt

på 52 procent (95% CI: 29,5–68,4). Detta indikerar tidigt skydd av en vaccindos och mer än 10 dagar efter första dosen var skyddseffekten 86,7 procent (95% CI: 68,6–95,4). Antalet allvarliga covid-19-fall var för få (ett fall i vaccin- och fyra i placebogrupperna) för att tillåta någon säker slutsats om effekten mot detta utfallsmått.

I gruppen 12–15 år (n=2 260) påvisades inget covid-19-fall bland 1 005 deltagare som fick vaccin jämfört med 16 fall bland deltagare som fick placebo. Estimatet för skyddseffekt var 100 procent (95% CI: 75,3–100). Neutraliserande antikroppssvar efter vaccination jämfördes mellan deltagare 12–15 år (n=190) och deltagare 16 till 25 år (n=170). Antikropps nivåerna en månad efter andra dosen visades vara 1,76 gånger högre hos tonåringar än hos 16 till 25-åringar. Säkerhetsdatabasen för 12–15-åringar omfattar 1 131 som fått minst en dos vaccin. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den hos 16–25-åringar. Säkerhetsdatabasen är för liten för att utvärdera potentiella sällsynta biverkningar.

### *Säkerhet*

Säkerhetsdatabasen för studiedeltagare över 16 år omfattade 21 720 som fått minst en dos och 20 519 som fått två doser. Totalt fick 21 728 deltagare placebo. Vid tiden för analysen hade 19 067 deltagare (9 531 vaccin och 9 536 placebo) följts upp minst två månader efter andra dosen. De vanligaste biverkningarna var lokal smärta på injektionsstället (över 80%), trötthet (mer än 60%), huvudvärk (mer än 50%), muskelsmärter och frysningar (mer än 30%), ledsmärter (mer än 20%) och feber (mer än 10%). Typen av reaktionerna är i linje med de för andra godkända vacciner, men är mer frekventa. Majoriteten av reaktioner var milda till moderata och gick över efter några dagar. Äldre individer hade lägre frekvens av biverkningar. Frekvensen av huvudvärk, trötthet och feber var högre efter andra dosen i båda åldersgrupperna. Illamående och förstörade lymfkörtlar rapporterades oftare hos vaccin än placebogrupperna (0,6 respektive 0,4%). Bland sällsynta biverkningar i vaccingruppen noterades fyra fall av ansiktsförflamning (Bells pares), varav två bedömdes associerade med vaccinet. Inga fall av allvarlig överkänslighetsreaktion (anafylaxi) rapporterades i studien, men tre fall identifierades i UK kort efter att vaccinet började användas mer brett. Allvarliga biverkningar (0,5–



0,6%) rapporterades i samma låga frekvens hos vaccin- och placebo-gruppen. Den planerade långtidsuppföljningen av studien upp till två år är viktig för att upptäcka säkerhetssignaler och eventuella sällsynta allvarliga biverkningar.

### *Riskhanteringsplan (RMP)*

I RMP identifierades följande säkerhetsrisker som ska studeras vidare efter godkännandet:

- Viktig identifierad risk: anafylaxi.
- Viktig potentiell risk: vaccin-associerad förstärkt respiratorisk sjukdom (VAERD).
- Saknad information om användning av vaccinet:
  - gravida och ammande kvinnor,
  - immunsupprimerade patienter,
  - sköra patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (kronisk hjärt-/lungsjukdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sjukdom),
  - patienter med autoimmuna eller inflammatoriska sjukdomar,
  - interaktion med andra vacciner (t.ex. influensavacciner hos äldre),
  - långtidsdata på säkerhet.

Företaget har föreslagit genomförandet av elva studier för att adressera och karakterisera de identifierade säkerhetsriskerna och den saknade informationen samt fyra kompletterande studier av vaccinet säkerhet och effektivitet under massanvändning. Tidpunkter för inlämnandet av slutrapporter från studierna finns angivna. I EMA:s farmakovigilansplan specificerades alla olika aktiviteter i säkerhetsuppföljningen som företaget ska genomföra, inkluderande regelbunden rapportering varje månad av biverkningar och uppdaterade nytta-riskbedömningar. Riskminimeringsåtgärder finns införda i relevanta avsnitt i produktresumén [36].

### *Nytta-riskanalys*

I nytta-analysen inkluderades BNT162b2-vaccinets höga skyddseffekt på 95 procent som var konsistent i alla subgrupper definierade utifrån ålder, kön, ras, etnicitet, BMI och existerande underliggande sjukdomar. Vaccineffekten var hög hos äldre, 93 procent bland personer 65–74 år. Vaccinet inducerade ett robust neutraliserande antikroppssvar och ett cellmedierat svar med Th1-polarisering.

Bland osäkerheter noterades att effekten mot svår covid-19-infektion inte säkert kunde bedömas på grund av för få fall. Data på effekten mot asymtomatisk infektion och smittspridning (transmission) saknades. Duration av effekten har endast följts två månader efter första dosen och data från långtidsuppföljningen efter godkännandet får utvisa eventuellt behov av påfyllningsdoser. Det saknas data på effekt hos gravida, immunsupprimerade populationer och individer som genomgått naturlig covid-19-infektion.

I riskanalysen inkluderades alla lokala och systemiska biverkningar som rapporterades i studierna och som relaterats ovan. Det var få allvarliga biverkningar. Säkerhetsprofilen i stort bedömdes vara acceptabel. Numerisk obalans mellan vaccin och placebogruppen noterades för Bells pares och illamående. Ett fåtal fall av överkänslighetsreaktioner rapporterades i studien. Tre fall av anafylaxi har identifierats efter massanvändning av vaccinet i UK.

Bland osäkerheter nämns avsaknad av långtidsdata på biverkningar, vilket kommer att samlas in i långtidsuppföljningen efter godkännandet. Säkerhetsdata på immunsupprimerade och gravida saknas, liksom data på samadministration med andra vacciner. Säkerhetsdata för ungdomar under 18 år är begränsat. Osäkert om hur stor risken för anafylaktiska reaktioner är efter vaccination. Den teoretiska risken för VAERD svårbedömd, inga sådana fall har rapporterats i det prekliniska och kliniska utvecklingsprogrammet för BNT162b2, men ska noga övervakas under vaccinets massanvändning. Det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan vaccinet och ansiktsförlamning, varför särskild övervakning ska utföras. Inga autoimmuna tillstånd relaterat till vaccination observerades i studien, men det är sällsynta händelser och kan inte uteslutas baserat på studiens storlek. Det noteras att det finns liten erfarenhet av två av komponenterna i lipid-nanopartikeln som används för transport av mRNA in i kroppens celler.

### *CHMP:s konklusion om nytta-riskbalansen*

EMA/CHMP bedömde att nytta-riskbalansen för BNT162b2/Comirnaty är positiv, dvs. att den sammanvägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna. Sammanfattningsvis har en hög skyddseffekt mot symtomatisk covid-19-infektion visats, inkluderande hos äldre och individer med hög risk för allvarlig sjukdom, såväl som en acceptabel säkerhetsprofil. Vaccinet representerar ett ouppfyllt behov i en nödsituation som den rådande pandemin. Vikten av uppföljningsdata till två år betonas för att konfirmera vaccinets effekt och säkerhet. Identifierade osäkerheter ska adresseras i studier efter godkännande i kontexten av ett villkorat godkännande.

### *Villkor i godkännandet*

För att adressera saknade effektdata ska företaget senast i december 2023 skicka in den finala studierapporten för fas III-studien med två års uppföljningsdata. Data på ytterligare karakteristik av den aktiva substansen i vaccinet krävs för att konfirmera den kliniska kvaliteten av vaccinet. Företaget ska genomföra alla aktiviteter specificerade i RMP. Obligatoriska krav som ska uppfyllas finns beskrivna i produktresumén [36].

## **4.2 Regulatorisk grund för villkorat godkännande av Spikevax**

Den kliniska dokumentationen som ingick i ansökan om godkännande för Modernas mRNA-1273-vaccin omfattade ett utvecklingsprogram med fas I-, II- och III-studier enligt tabell 3 [37]. Inga studier är slutförda utan uppföljning pågår på upp till två år. Studiepopulationen innefattade över 30 000 personer i olika åldersgrupper. Alla studier utfördes i USA. De tidiga studierna gav data om biverkningsprofilen och var designade för val av optimal vaccinkandidat, dos och schema för vidare utvärdering av effekt och säkerhet i den stora fas III-studien.

Moderna har även genomfört en randomiserad, singel-blind, placebokontrollerad fas II/III-studie på barn 12–17 år enligt företagets

plan för barnstudier där en ansökan om godkännande av en utökad indikation inlämnades till EMA i juni 2021.

**Tabell 3** Översikt över kliniska utvecklingsprogrammet för Spikevax

Fas och studiedesign	Vaccindos mRNA-1273	Antal deltagare	Åldersgrupp
<b>Fas I</b> Öppen dos-eskalerande studie.	10, 25, 50, 100, 250 µg	155	18–55 år (n=75) 56–70 år (n=40) ≥ 71 år (n=40)
<b>Fas II</b> Doskonfirmerande. Randomiserad, singel-blind, placebo-kontrollerad.	50, 100 µg	600	18–55 år (n=300) ≥ 55 år (n=300)
<b>Fas III</b> Effekt, säkerhet, immunsvar. Randomiserad, singel-blind, placebo-kontrollerad.	100 µg	30 000	Vuxna 18 år och äldre
<b>Fas II/III</b> Effekt, säkerhet, immunsvar. Randomiserad, singel-blind, placebo-kontrollerad.	100 µg	3 732	12–17 år

*Källa:* EMA EPAR för Spikevax ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

EPAR utökad indikation till barn 12–17 år ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-chmp-extension-indication-variation-assessment\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-chmp-extension-indication-variation-assessment_en.pdf)).

#### 4.2.1 Studieresultat

Immunsvaren inkluderande SARS-CoV-2 S1- och RBD-bindande IgG-antikroppar, neutraliserande antikroppar och T-cellsvar (CD4+ och CD8+) mättes vid olika tidpunkter efter första och andra vaccindosen. För att underlätta tolkningen av immunsvaren, i avsaknad av ett immunologiskt korrelerat till skydd, jämfördes antikropps nivåerna med en panel av konvalescentsera från patienter som genomgått naturlig covid-19-infektion.

### *Immunsvär*

Immunsvärstudier gav stöd för val av mRNA-1273-dosen 100 µg och schemat med två doser givna med 28 dagars mellanrum. Resultaten visade att två doser gav betydligt högre antikropps nivåer än en dos. Bindande antikroppar steg snabbare än neutraliserande antikroppar efter första dosen och de senare steg först efter andra dosen, vilket stödjer behovet av två vaccindoser hos vuxna. Neutraliserande antikropps svar efter vaccination med två doser var något högre än de i konvalescenssera efter naturlig infektion. Neutraliserande och bindande IgG-antikropps svar var generellt lägre hos äldre individer än yngre. Cellulära immunsvaren undersöktes bara i fas I-studien, varför endast begränsade data finns tillgängliga. T-cells svaret föreföll dominerat av Th1, men kvaliteten på testmetoden var inte optimal. CD8+-T-cells svar kunde inte övertygande demonstreras. Immunsvaren i studierna redovisades upp till tre månader efter andra dosen, men följs kontinuerligt för att utvärdera hur länge de står kvar på lång sikt och eventuellt behov av påfyllningsdoser. Data på immunsvär från fas III-studien fanns inte tillgängliga vid tiden för godkännandet.

### *Effekt*

Huvudstudien för godkännandet av mRNA-1273-vaccinet är en randomiserad, singel-blind, placebo-kontrollerad fas III-studie inkluderande 30 420 försökspersoner 18 år och äldre, 15 210 som fick mRNA-vaccinet (100 µg per dos) och 15 210 som fick placebo [37, 38]. Båda grupperna erhöll två intramuskulära injektioner (0,5 ml per dos) med 28 dagars mellanrum (24 till 35 dagar). Medianuppföljningstid var 90 dagar efter andra dosen. Personer med underliggande tillstånd med hög risk för svår covid-19-sjukdom var generellt väl representerade (18,3%) och över 25 procent av deltagarna var över 65 år. Gravida kvinnor, immunsupprimerade patienter, barn och personer som haft tidigare klinisk covid-19-infektion var exkluderade. Primär endpoint var PCR-positiv symptomatisk covid-19-infektion hos serologiskt negativa personer som påvisades minst 14 dagar efter andra dosen. Sekundära utvärderingsvariabler inkluderade skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och effekt efter en dos. Studien var händelsedrivna med ett definierat antal fall av covid-19 som skulle inträffa

för att initiera interimspanalyser och den finala effektanalysen (n=151) baserat på antaganden om vaccinets skyddseffekt och infektionsfrekvensen i placebogruppen.

Primär effektpopulation som uppfyllde alla kriterier på följsamhet till protokollet, dosintervall och seronegativ test inkluderade 28 207 deltagare (14 134 fick vaccin och 14 073 placebo). Skyddseffekten var 94,1 procent (95% CI, 89,3–96,8) baserat på 196 fall av symtomatisk covid-19-infektion (11 vaccin vs 185 placebo). Vaccin-effekten hos de med eller utan evidens på tidigare infektion var 93,6 procent (95% CI: 88,5–96,4). Effektestimaten var liknande i sekundära analyser i subgrupper, inkluderande hos deltagare över 65 år där effekten var 86,4 procent (95% CI: 61,4–95,2). Det var för få fall i åldersgruppen över 75 år för att tillåta någon slutsats om skyddseffekten. Mellan första och andra dosen noterades en skyddseffekt på 80 procent, medan effekten 14 dagar efter första dosen var 95,2 procent (95% CI: 91,2–97,4). Allvarlig covid-19-infektion förekom hos 30 deltagare, alla i placebogruppen, med en vaccineffekt på 100 procent. Ytterligare data krävs för att konsolidera effekten mot svår sjukdom. Effekt mot asymtomatisk infektion och transmission utvärderades inte. Studien är pågående och långtidsdata på effekten upp till 2 år efter andra dosen kommer att redovisas i den finala studierapporten.

En separat studie i USA utfördes i gruppen 12–17 år med 3 732 försökspersoner som randomiserades 2:1 till två doser Spikevax (100 µg) eller placebo med 28 dagars intervall [39]. Immunsvar 28 dagar efter dos 2 utvärderades i en subgrupp av 340 seronegativa deltagare som jämfördes med immunsvar hos 305 unga vuxna i registreringsstudien. Resultaten uppfyllde non-inferiority-kriterierna och visade ett jämförbart antikroppssvar hos 12–17-åringar och hos 18–25-åringar. En effektanalys i studien utfördes hos 3 181 barn som fått två doser vaccin (n=2 139) eller placebo (n=1 042). Ett barn i vaccingruppen utvecklade symtomatisk covid-19-infektion 14 dagar efter andra dosen jämfört med sju barn i placebogruppen vilket ger en vaccineffekt på 93,3 procent (95% CI: 47,9–99,9). Inga allvarliga fall av covid-19 inträffade i studien. Säkerhetsprofilen hos barn var liknande den hos 18–25-åringar. Inga fall av myokardit/perikardit rapporterades. Studien är för liten för att estimera ovanliga och sällsynta biverkningar.

En utökad indikation för Spikevax till att inkludera vuxna och barn från 12 år godkändes av EMA den 23 juli 2021.

### *Säkerhet*

Säkerhetsdatabasen för studiedeltagare över 18 år omfattade 15 185 som fått minst en dos och 14 715 som fått två doser. Totalt fick 15 166 deltagare placebo. De vanligaste biverkningarna var lokal smärta på injektionsstället (92%), trötthet (70%), huvudvärk (64,7%), muskelsmärter (61,5%), ledsmärter (46,4%), frysningar (45,4%), illamående och kräkningar (23%), smärta i armhålan (19,8%) och feber (15,5%). Typen av reaktionerna är i linje med de för andra godkända vacciner, men är mer frekventa. Majoriteten av reaktioner var milda till moderata och gick över efter några dagar. Svårare reaktioner rapporterades hos 3 procent i vaccingruppen efter första dosen och 15,9 procent efter andra dosen. Äldre individer hade lägre frekvens av biverkningar. Frekvensen av lokala och systemiska reaktioner var högre efter andra dosen i båda åldersgrupperna. Förstorade lymfkörtlar i armhålan, på samma sida som injektionen, var en vanlig biverkning. Bland sällsynta biverkningar i vaccingruppen noterades tre fall av ansiktsförslamning (Bells pares) mot en i placebogruppen, samt två fall av svullnad i ansiktet hos de som använt kosmetiska hudfyllnader. Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 1,5 procent i vaccingruppen och 1,1 procent i placebo. Enstaka fall av anafylaktiska reaktioner observerades i studien, men utan säker relation till vaccinet. Få fall av allvarliga biverkningar rapporterades och i samma frekvens i vaccin- och placebogruppen (1,0%), men mindre än 0,1 procent bedömdes associerade med vaccinet. Den planerade långtidsuppföljningen av studien upp till två år är viktig för att upptäcka säkerhetssignaler och eventuella sällsynta allvarliga biverkningar.

### *Riskhanteringsplan (RMP)*

I RMP identifierades följande säkerhetsrisker som ska studeras vidare efter godkännandet:

- Viktig identifierad risk: anafylaxi.
- Viktig potentiell risk: vaccinassocierad förstärkt respiratorisk sjukdom (VAERD).
- Saknad information om användning av vaccinet:

- gravida och ammande kvinnor,
- långtidsdata på säkerhet,
- immunsupprimerade patienter,
- interaktion med andra vacciner,
- sköra patienter med instabila underliggande sjukdomar (kronisk hjärt-/lungsjukdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sjukdom),
- patienter med autoimmuna eller inflammatoriska tillstånd.

Företaget har föreslagit genomförandet av åtta studier för att adressera och karakterisera de identifierade säkerhetsriskerna och den saknade informationen inklusive fyra observationsstudier av effektivitet och säkerhet av vaccinet under massanvändning (*real-world studies*). En studie av immunsvar och säkerhet av en påfyllnadsdos är planerad. Tidpunkter för inlämnandet av slutrapporter från studierna finns angivna. I EMA:s farmakovigilansplan specificerades alla olika aktiviteter i säkerhetsuppföljningen som företaget ska genomföra, inkluderande regelbunden rapportering varje månad av biverkningar och uppdaterade nytta-riskbedömningar. Riskminimeringsåtgärder finns införda i relevanta avsnitt i produktresumén [40].

### *Nytta-riskanalys*

I nytta-analysen angavs huvudnyttan med mRNA-1273-vaccinet, den robusta och höga skyddseffekten mot covid-19. I hela studiepopulationen av vuxna över 18 år var skyddseffekten 94 procent baserat på 196 fall. Effektestimaten var konsistenta i subgrupper definierade utifrån etnicitet, ålder och existerande underliggande sjukdomar, med en skyddseffekt på 86 procent hos äldre över 65 år och 90,9 procent hos individer med hög risk för svår sjukdom. Vaccineffekten mot svår sjukdom var 100 procent baserat på 30 fall, som alla återfanns i placebo-gruppen. Vaccinet inducerade ett robust neutraliserande antikropssvar och ett T-cellsvar indikerande Th1-polarisering.

Bland osäkerheter är att data på vaccineffekten finns tillgängliga endast för ungefär nio veckor efter andra dosen. Duration av skyddseffekten kommer att utvärderas i tvåårsuppföljningen, men eftersom



placebogrupperna kommer att erbjudas vaccin och studien öppnas måste alternativa planer för utvärderingen diskuteras efter godkännandet. Vaccineffekten hos de allra äldsta över 75 år kunde inte fastställas på grund av för få fall. Data på vaccineffekt hos gravida och ammande kvinnor, immunsupprimerade populationer och individer med genomgången naturlig sjukdom saknas. Effekten mot asymtomatisk infektion och smittspridning (virustransmission) utvärderades inte i studien, men ska studeras under den fortsatta uppföljningen. Data på korsneutralisation mot virusvarianter saknas, men detta kommer att undersökas efter godkännandet med serumprover från vaccinerade. Interaktion med andra vacciner ska evalueras i studier efter godkännandet.

I riskanalysen inkluderades alla lokala och systemiska biverkningar som rapporterades i studierna och som relaterats ovan. Det var få allvarliga biverkningar. Säkerhetsprofilen bedömdes vara acceptabel. Numerisk obalans mellan vaccin och placebogrupperna noterades för Bells pares, ansiktssvullnad och vissa överkänslighetsreaktioner.

Bland osäkerheter nämns avsaknad av långtidsdata på biverkningar. Säkerhetsdata på immunsupprimerade, gravida, patienter med autoimmuna tillstånd och sköra patienter med instabil grundsjukdom saknas, liksom data på samadministration med andra vacciner. Det är osäkert hur stor risken för anafylaktiska reaktioner är efter vaccination. Den teoretiska risken för VAERD är svårbedömd, inga sådana fall har rapporterats i det prekliniska och kliniska utvecklingsprogrammet, men ska noga övervakas under vaccinets massanvändning. Det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan vaccinet och ansiktsförlamning, varför särskild övervakning ska utföras. Det finns liten erfarenhet av två av komponenterna i lipid-nanopartikeln som används för transport av mRNA in i kroppens celler.

### *CHMP:s konklusion om nytta-riskbalansen*

EMA/CHMP bedömde att nytta-riskbalansen för Spikevax är positiv, dvs. att den sammanvägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna. Sammanfattningsvis har hög skyddseffekt mot symptomatisk covid-19-infektion visats, och viktigast även hos äldre och individer med hög risk för allvarlig sjukdom, såväl som en acceptabel säkerhetsprofil. Trots att ett mRNA-vaccin godkänts i EU finns fortfarande ett ouppfyllt behov av fler vacciner

i rådande pandemisituation. Vikten av uppföljningsdata till två år betonas för att konfirmera vaccinets effekt och säkerhet på lång sikt. Alla identifierade osäkerheter ska adresseras i studier efter licensiering i kontexten av ett villkorat godkännande.

#### *Villkor i godkännandet*

För att adressera saknade effektdata ska företaget senast i december 2022 skicka in den finala studierapporten för fas III-studien med två års uppföljningsdata. Data på hållbarhet och ytterligare karakteristik av den aktiva substansen i vaccinet och slutprodukten krävs för att konfirmera den kliniska kvaliteten av vaccinet. Företaget ska genomföra alla aktiviteter specificerade i RMP. Obligatoriska krav som ska uppfyllas finns beskrivna i produktresumén [40].

### **4.3 Regulatorisk grund för villkorat godkännande av Vaxzevria**

Den kliniska dokumentationen för AstraZenecas vaccin, en schimpansadenovirusvektor som kodar för SARS-CoV-2-spikeprotein (ChAdOx1 nCoV-19), som ingick i ansökan om godkännande omfattade ett utvecklingsprogram med fas I-, II- och III-studier enligt tabell 4 [41]. Samtliga fyra studier pågår och finala resultat ska inlämnas efter en uppföljning på minst ett år. Studiepopulationen innefattade drygt 24 000 personer. De första kliniska studierna i UK, Brasilien och Sydafrika genomfördes av Oxford University. För den större ännu ej utvärderade fas III-studien i USA var AstraZeneca sponsor (dvs den part som genomförde studien).

Den första fas I/II-studien startade i april 2020 i Storbritannien och var den första i människa med ChAdOx1-vektorvaccinet. Ytterligare studier utfördes i UK i fas II/III, i Brasilien i fas III och i Sydafrika i fas I/II. Att notera är att AstraZeneca har en pågående fas III-studie med över 30 000 deltagare i USA, Chile och Peru där data förväntas bli tillgängliga senare under 2021. I denna studie förväntas resultat på subgrupper med hög risk för allvarlig covid-19 inkluderande äldre och individer med underliggande sjukdomar för att konsolidera resultaten från den gjorda effektanalysen.

Det bör påpekas att ChAdOx1-vektorn inte kan föröka sig hos människa då E1-genen, som är essentiell för förökningen av virus, har tagits bort.

**Tabell 4** Översikt över kliniska utvecklingsprogrammet för Vaxzevria

Fas och studiedesign	Vaccindos mRNA-1273	Antal deltagare	Åldersgrupp
<b>Fas I/II</b> Effekt, säkerhet, immunsvär. Första studie i människa. Randomiserad, singel-blind kontrollerad. (UK)	2,5×10 <sup>10</sup> vp 5×10 <sup>10</sup> vp  Kontroll: Meningokockvaccin (MenACWY)  Fas I en dos Fas II två doser	1 090	18–55 år
<b>Fas II/III</b> Effekt, säkerhet, immunsvär. Randomiserad, singel-blind kontrollerad. (UK)	2,2×10 <sup>10</sup> vp 2,5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 206) 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR)  Kontroll: Meningokockvaccin (MenACWY)	12 390	18–55 år 56–69 år 70 år och äldre
<b>Fas III</b> Effekt, säkerhet, immunsvär. Randomiserad, singel-blind, kontrollerad. (Brasilien)	5×10 <sup>10</sup> vp  Kontroll: Meningokockvaccin (MenACWY) och koksalt (andra dosen)	10 000	18 år och äldre hälso- och sjukvårdspersonal
<b>Fas I/II</b> Effekt, säkerhet, immunsvär. Randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad. (Sydafrika)	5×10 <sup>10</sup> vp  Kontroll: placebo (koksalt)	2 070	18–65 år med eller utan hiv

*Källa:* EMA EPAR för Vaxzevria ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

### 4.3.1 Studieresultat

Immunsvaren inkluderande SARS-CoV-2 spike- och RBD-bindande IgG-antikroppar, neutraliserande antikroppar och T-cellssvar mättes med validerade testmetoder vid olika tidpunkter efter första och andra vaccindosen. Antikroppar mot ChAdOx1-vektorn (antivektor-immunitet) utvärderades också i studierna.

#### *Immunsvar*

Alla fyra studierna bidrog med data på immunsvar. En brist med utvecklingsprogrammet var att ingen specifik studie var dedicerad för att utvärdera dosmängd, antal doser och intervall mellan doser. Dosen  $5 \times 10^{10}$  vp som användes i fas II/III-studierna valdes på basen av kliniska studier med ett annat ChAdOx1-vektorvaccin mot MERS-CoV. Efter att data från den första fas I/II-studien analyserats bestämdes att ett två-dos-schema skulle användas, eftersom neutraliserande antikroppar och andel serokonversioner ökade betydligt efter andra dosen. Det rekommenderade intervallet emellan doserna sattes till 4 veckor (upp till 12 veckor). Då man initialt avsåg att använda ett singel-dos-schema och på grund av logistiska hinder försenades tidsintervallen mellan doserna och varierade från 3 till 23 veckor framför allt i UK-studierna. Ett ytterligare problem var att på grund av olika mätmetoder för dosmängd fick en andel deltagare oavsiktligt en för låg dos (LD) ( $2,2 \times 10^{10}$  vp) som första dos i stället för standarddosen (SD) ( $5 \times 10^{10}$  vp). Data på immunsvar blev därför svårtolkade. Gruppen som fick låg dos följt av en standarddos (LD/SD) hade högre antikropps-nivåer än de som fick två standarddoser (SD/SD), men att notera är att tidsintervallen mellan doserna var längre i låg-dosgruppen. I studierna har man visat att ett längre tidsintervall ger högre antikropps-svar, så frågorna om de oväntade effektresultaten med låg-dosen (se nedan) är olösta. Generellt inducerade ChAdOx1-vaccinet ett högt neutraliserande och bindande IgG-antikropps-svar efter två doser. Antikropps-nivåerna efter både första och andra dosen var numeriskt lägre hos äldre över 65 år jämfört med hos yngre individer. Att observera är dock att de äldre fick doserna med kortare intervall (mindre än 6 veckor) än yngre, vilket kan ha påverkat immunsvaren. Det cellulära immunsvaret påvisades efter första dosen, men ökade inte efter andra dosen, vilket var förväntat. T-cells-

svaret låg på samma nivå oavsett deltagarnas ålder. Karakterisering av T-cellssvaret visade att vaccinet inducerade ett Th1-polariserat svar. Anti-vektorantikroppar inducerades efter första dosen, men ökade inte efter andra dosen. Betydelsen av immunsvaret mot vektorn ska undersökas vidare i senare studier. Inga data på vaccinets kapacitet att neutralisera uppdykande virusvarianter redovisades, vilket företaget har ålagts att göra efter godkännandet.

### *Effekt*

Två studier (fas II/III i UK och fas III i Brasilien) bidrog till interimspanalysen av vaccinets skyddseffekt [41, 42]. Multipla tillägg om ändringar till studieprotokollen gjordes under studiernas gång. Initialt var avsikten att analysera de båda studierna var för sig, men i samråd med regulatoriska myndigheter beslöts att effektresultaten skulle sammanlösas (poolas) och analyseras tillsammans. Detta var möjligt då studierna hade en likartad design. Den sammanlagda studiepopulationen var 20 014 deltagare varav 10 014 fick ChAdOx1-vaccinet ( $2,2 \times 10^{10}$  vp (LD) eller  $5 \times 10^{10}$  vp (SD)) och 10 000 fick kontrollvaccin/placebo. Båda grupperna erhöll två intramuskulära injektioner (0,5 ml per dos) med 4 till 12 veckors mellanrum (3 till 23 veckor). I hela populationen fick 86 procent doserna i det godkända intervallet 4 till 12 veckor. I LD/SD-gruppen fick dock majoriteten (72%) doserna med ett intervall på över 12 veckor. Uppföljningstiden efter andra dosen varierade beroende på dosintervall, men för gruppen med dosintervallet 4 till 12 veckor var medianen 78 dagar. Gravida kvinnor, immunsupprimerade patienter och personer som haft tidigare klinisk covid-19-infektion var exkluderade. Primär endpoint var PCR-positiv symptomatisk covid-19-infektion hos seronegativa personer som påvisades minst 15 dagar efter andra dosen. Sekundära utvärderingsvariabler var skyddseffekt mot svår sjukdom, antikroppssvar och cellulära immunsvaret. Studien var händelsedrivna med ett definierat antal fall av covid-19 som skulle inträffa för att initiera interimspanalys och den finala effektanalysen (n=105) baserat på antaganden om vaccinets skyddseffekt och infektionsfrekvensen i placebo-gruppen.

Primär effektpopulation (n=11 636) indelades i de som fick en lågdos och en standarddos (LD/SD) och de som fått två standarddoser

(SD/SD). I LD/SD ingick 2 741 deltagare i UK (1 367 i vaccin- och 1 374 i kontrollgruppen) och i SD/SD 8 895 deltagare (4 440 i vaccin- och 4 455 i kontrollgruppen). I den poolade effektanalysen fick 5 528 vaccin och 5 210 kontrollvaccin/placebo. Endast ett litet antal (13%) av deltagarna var äldre än 65 år, 2,8 procent var över 70 år, drygt 20 procent hade BMI över 30 och 39 procent hade någon underliggande sjukdom. I LD/SD-gruppen ingick bara individer mellan 18 och 55 år. Skyddseffekten i hela populationen minst 15 dagar efter andra dosen var 66,5 procent (95% CI: 56,9–73,9) baserat på 322 fall av symtomatisk covid-19-infektion (82 vaccinerade kontra 240 med placebo). I en explorativ analys av dosgrupperna var effekttestimatet 90,1 procent (95% CI: 66–97) för LD/SD och 62 procent (95% CI: 40–76) för SD/SD. Om analysen begränsades till godkänd indikation, det vill säga SD/SD-gruppen som fick doserna i intervallet 4 till 12 veckor, var skyddseffekten 59,5 procent (95% CI: 45,8–69,7). Effekttestimatet var liknande i gruppen med underliggande sjukdomar och var konsistent i UK och Brasilien. Skyddseffekten för äldre över 65 år och för de mellan 56 och 65 år kunde inte bedömas på grund av för få fall. Skyddseffekten mot covid-19-infektion som ledde till sjukhusvård var 100 procent (0 fall hos de vaccinerade och 8 i kontrollgruppen), medan effekten mot svår infektion inte kunde bedömas på grund av för få fall (ett fall i kontrollgruppen). Effekten mot asymtomatisk infektion kunde inte utvärderas på grund av för få fall. I en explorativ subgruppsanalys beroende på dosintervall fann man att ett längre intervall, 9 till 12 veckor, gav högre skyddseffekt (75%) än ett kortare intervall, 4 till 8 veckor (50%), men konfidensintervallen var vida och tillåter ingen säker konklusion. Mellan första och andra SD-dosen noterades en skyddseffekt på 43 procent som ökade till 73 procent (95% CI: 54,3–84,3) 21 dagar efter första dosen.

Konklusion: Tolkningen av data försvårades av att olika dosintervall och olika dosregimer användes, men bedömningen är att vaccinet övertygande visats skydda mot symtomatisk covid-19-infektion hos vuxna 18 till 55 år. Ingen slutsats kunde dras om effekttestimatet hos personer över 55 år. Duration av skyddseffekten kommer att utvärderas i pågående studier.

### *Säkerhet*

Säkerhetsdatabasen, inkluderade alla fyra studierna i UK, Brasilien och Sydafrika, och omfattade totalt 24 244 studiedeltagare över 18 år som fått Vaxzevria eller kontroll/placebo. Av dessa hade 12 282 fått minst en vaccindos och 10 448 två doser. 7 158 hade följts upp minst två månader. De vanligaste biverkningarna var lokal smärta på injektionsstället (63,8%), trötthet (53,0%), huvudvärk (52,7%), muskelsmärter (43,9%), sjukdomskänsla (44,4%), feberkänsla (33,5%), feber över 38°C (7,6%), frysningar (32,2%), ledsmärter (26,6%) och illamående (22,2%). Typen av reaktioner är i linje med de för andra godkända vacciner, men är mer frekventa. Majoriteten av reaktioner var milda till moderata och gick över efter några dagar. Äldre individer hade något mildare och lägre frekvens av biverkningar. Frekvensen av lokala och systemiska reaktioner var lägre efter andra dosen i båda åldersgrupperna. Mild sänkning av blodplättar var en vanlig biverkning. Inga fall av anafylaktiska överkänslighetsreaktioner rapporterades i studierna. Ett fåtal allvarliga biverkningar (mindre än 1%) rapporterades utan skillnad mellan vaccin- och kontrollgruppen, mindre än 0,1 procent bedömdes vaccinrelaterade. Det var dock en obalans i antal allvarliga neurologiska biverkningar (7 fall vaccinerade kontra 4 fall i placebogruppen). Efter godkännandet av Vaxzevria och under massanvändning har en mycket sällsynt allvarlig biverkning med blodproppar och låga blodplättar rapporterats, vilket avhandlas i nedan i ett separat avsnitt, 7.1.1.

### *Riskhanteringsplan (RMP)*

I RMP (den 29 januari 2021) identifierades följande säkerhetsrisker som ska studeras vidare efter godkännandet:

- Viktiga identifierade risker: Inga.
- Viktiga potentiella risker:
  - Neurologiska sjukdomar inkluderande immunmedierade neurologiska tillstånd.
  - Vaccin-associerad förstärkt respiratorisk sjukdom (VAERD).
  - Anafylaktiska reaktioner.

- Saknad information om användning av vaccinet:
  - gravida och ammande kvinnor,
  - långtidsdata på säkerhet,
  - immunsupprimerade patienter,
  - sköra patienter med instabila underliggande sjukdomar (kronisk hjärt-/lungsjukdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sjukdom),
  - patienter med autoimmuna eller inflammatoriska tillstånd,
  - interaktion med andra vacciner,
  - långtidsdata på säkerhet.

Företaget har föreslagit genomförandet av 13 studier, fyra säkerhetsstudier (PASS) och en effektstudie (PAES), och åtta interventionsstudier för att adressera och karakterisera de identifierade säkerhetsriskerna och den saknade informationen. Tidpunkter för inlämnandet av slutrapporter från studierna finns angivna i RMP. I EMA:s farmakovigilansplan specificerades alla olika aktiviteter i säkerhetsuppföljningen som företaget ska genomföra, inkluderande regelbunden rapportering varje månad av biverkningar och uppdaterade nytta-riskbedömningar. Riskminimeringsåtgärder finns införda i relevanta avsnitt i produktresumén [43].

### *Nytta-riskanalys*

I nytta-analysen angavs ChAdOx1-vaccinets skyddseffekt mot covid-19. I den poolade analysen av seronegativa vuxna över 18 år som fick SD/SD eller LD/SD var skyddseffekten 66,5 procent. Effektestimaten skilde sig åt beroende på dosregim, skyddseffekten var 62,6 procent i gruppen som fick SD/SD och 90,1 procent i gruppen som fick LD/SD. Det var en heterogenitet i dosintervall och dosregim mellan studierna, vilket försvårade tolkningen av resultatet. Analysen begränsades därför till SD/SD-gruppen med dosintervallet 4 till 12 veckor, vilket gav ett effektestimat på 59,5 procent (95% CI: 45,8–69,7). Skyddseffekten skilde sig inte hos deltagare med underliggande sjukdomar eller mellan UK och Brasilien. Skyddseffekten mot svår sjuk-



dom kunde inte beräknas på grund av för få fall, men mot sjukhusinläggning sågs en positiv trend med inget fall i vaccingruppen mot åtta fall bland placebo. Skyddseffekten i intervallet mellan doserna var 73 procent 21 dagar efter första dosen. Vaccinet har visats inducera bindande och neutraliserande antikroppar med en signifikant ökning efter andra dosen. T-cellssvaret hade en dominans av Th1.

Bland osäkerheter nämns den poolade effektanalysen då genomförandet av studierna var suboptimal med substantiella ändringar av protokollen efter start av studierna, felaktigheter i dosmängder och oplanerade varierande dosintervall på 3–23 veckor. Detta minskar trovärdigheten av studierna. De oväntade skillnaderna i effekt mellan LD/SD och SD/SD går inte att förklara. Tillgängliga data tyder på att ett längre dosintervall ger bättre effekt (och immunsvär), men detta går inte att bestämma med säkerhet. På grund av skilda resultat i studierna i UK och Brasilien för första dosen kan ett pålitligt estimat av skyddseffekten 21 dagar efter första dosen till 12 veckor inte säkerställas. Vikten av att ge en andra dos betonas. En stor brist är att effekten hos äldre individer över 55 år med hög risk för allvarlig covid-19-sjukdom inte kunde bedömas på grund av för få fall. Detta berodde på att äldre inte rekryterades i tillräcklig omfattning till studierna och att uppföljningen var kort i denna population. Dock talar tidigare erfarenhet av vacciner och immunsvarsdata för att skydd kommer att uppnås även om exakt nivå inte kan bestämmas. Skyddseffekten mot svår sjukdom kunde inte beräknas på grund av för få fall. Effekten mot asymtomatisk infektion kunde inte demonstreras på grund av för lågt antal fall. Duration av skyddseffekt är okänd men följs upp i pågående studier. Det saknas data på vaccin-effekt hos gravida, immunsupprimerade populationer och individer som genomgått naturlig covid-19-infektion. Data på kors-neutralisation mot nya virusvarianter är okänd, men data förväntas i studier efter godkännandet.

I riskanalysen inkluderades alla lokala och systemiska biverkningar som rapporterades i studiepopulationen som omfattade 12 000 personer och som omnämnts ovan. Det var få allvarliga biverkningar (mindre än 1%) och ingen skillnad mellan vaccin- och kontrollgruppen. Mindre än 0,1 procent bedömdes vaccinrelaterade. Ett fåtal allvarliga neuro-inflammatoriska tillstånd fanns i databasen och från andra pågående studier med ChAdOx1 och ett orsakssamband med

vaccinet kan inte uteslutas. Inga autoimmuna händelser rapporterades i studierna. Säkerhetsprofilen i stort bedömdes vara acceptabel.

Bland osäkerheter nämns avsaknad av långtidsdata på biverkningar, vilket kommer att samlas in i uppföljningen efter godkännandet. Det är osäkert om vaccinet är implicerat i allvarliga neuroinflammatoriska tillstånd eftersom de också rapporterades i kontrollgruppen och var av varierande klinisk bild. Då ett samband inte kan uteslutas ska dessa tillstånd nogta övervakas i uppföljande studier och under massanvändning. Det är infört som en potentiell risk i RMP. Det saknas säkerhetsdata på sköra patienter med instabila underliggande sjukdomar, immunsupprimerade och gravida, liksom data på samadministration med andra vacciner. Även om tillgängliga data (prekliniska, kliniska och neutraliserande antikroppssvar) inte väcker oro om VAERD ska detta följas nogta i studierna och under massanvändning.

#### *CHMP:s konklusion om nytta-riskbalansen*

EMA/CHMP bedömde att nytta-riskbalansen för Vaxzevria är positiv, dvs. att den sammanvägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna.

Tillgängliga kliniska data för Vaxzevria etablerar nyttan i och med skyddseffekten mot covid-19 hos individer 18 år till 55 år. Frånvaron av allvarliga biverkningar tillåter konklusionen att nytta-riskbalansen för den godkända indikationen är positiv. På grund av att skyddseffekten inte kunde demonstreras för individer över 55 år införs en varning i produktresumén [43]. Vaccinet representerar ett ouppfyllt behov i en nödsituation som den rådande pandemin. Vikten av uppföljningsdata på längre sikt betonas för att bekräfta vaccinets effekt och säkerhet. Identifierade osäkerheter enligt RMP ska adresseras i studier efter licensiering i kontexten av ett villkorat godkännande.

#### *Villkor i godkännandet*

För att adressera saknade effektdata ska företaget senast 31 maj 2022 skicka in de finala studierapporterna för de fyra studierna i ansökan. För att bekräfta skyddseffekten hos äldre och individer med underliggande sjukdomar ska företaget leverera en summering av den primära analysen och den finala kliniska studierapporten för den

pågående fas III-studien i USA senast april 2021 respektive maj 2024. Data på ytterligare karakteristik av den aktiva substansen och slutprodukten i tillverkningsprocessen krävs för att konfirmera den kliniska kvaliteten av vaccinet. Företaget ska genomföra alla farmakovigilansaktiviteter specificerade i RMP. Obligatoriska krav som ska uppfyllas finns angivna i produktresumén [43].

EMA:s godkända indikation till vuxna 18 år och äldre angav ingen begränsning i ålder uppåt, men en varning i produktresumén anger att tillgängliga data från kliniska studier inte tillåter att vaccineffekten estimeras hos individer över 55 år. Som för alla vacciner anges i indikationen att Vaxzevria ska användas enligt officiella rekommendationer i medlemsländerna. Initialt i avvaktan på mer data hos äldre beslöt myndigheter i många EU-länder att begränsa användningen av vaccinet till yngre åldersgrupper med en övre åldersgräns varierande från 55 år till 70 år.

#### *Efter godkännandet: Resultat fas III-studie i USA (typ II/0026)*

AstraZeneca ansökte i september 2021 om en ändring av produktinformationen för Vaxzevria baserat på resultaten från en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas III-studie utförd i USA, Chile och Peru [44, 45]. Studien inkluderade mer än 26 000 deltagare över 18 år som randomiserades till två doser ( $5 \times 10^{10}$  vp per dos) ( $n=17\,662$ ) eller placebo ( $n=8\,550$ ). Av de som fick vaccin var 21 % över 65 år. Totalt 10 376 (59%) hade minst en underliggande sjukdom. Vaccineffekten mot symtomatisk covid-19-infektion 15 dagar efter andra dosen var 74 % (95% CI: 65,3–80,5). Hos äldre över 65 år var skyddseffekten 83,5 % (95% CI: 54,2–94,1). Effekten mot svår sjukdom utvärderades som en sekundär endpoint. Det var inga fall i vaccingruppen jämfört med åtta fall i placebo. Säkerhetsprofilen var i stort jämförbar med den som finns beskriven i produktresumén. Tillägg gjordes av två biverkningar: ansiktsförslamning (sällsynt) och muskelspasm (ovanlig). Ändringsansökan godkändes av EU-kommisionen 15 oktober 2021, varefter produktinformationen uppdaterades i relevanta avsnitt [44].

#### 4.4 Regulatorisk grund för villkorat godkännande av COVID-19 Vaccine Janssen

Den kliniska dokumentationen för Janssens vaccin, ett human adenovirus-typ 26-vektor som kodar för SARS-CoV-2:s spikeprotein (Ad26.COV2.S), som ingick i ansökan om godkännande omfattade ett utvecklingsprogram med fas I-, II- och III-studier enligt tabell 5 [46]. Samtliga fyra studier pågår och finala resultat ska lämnas in efter en uppföljning på upp till två år. Studiepopulationen i ansökan innefattade nästan 45 000 personer.

Den första fas I/II-studien startade i juli 2020 i Belgien och USA och var den första i människa med Ad26-vektorvaccinet. Fas III-studien ("ENSEMBLE 1") som genomfördes i USA, Sydafrika och Latinamerika utvärderar ett singeldoschema. Janssen har ytterligare en fas III-studie ("ENSEMBLE 2") i USA, EU och Sydafrika som pågår och utvärderar ett tvådosschema med över 30 000 deltagare.

**Tabell 5** Översikt över kliniska utvecklingsprogrammet för COVID-19 Vaccine Janssen

Fas och studiedesign	Vaccindos	Antal deltagare	Åldersgrupp
<b>Fas I/IIa</b> Säkerhet, immunsvar. Dosschema och dosmängder. Randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad.	5×10 <sup>10</sup> vp 1×10 <sup>11</sup> vp 1-dos vs 2-dos (dag 0, 56)	1 045	18–55 år (n=670) 65 år och äldre (n=375)
<b>Fas I</b> Säkerhet, immunsvar. Randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad.	5×10 <sup>10</sup> vp 1×10 <sup>11</sup> vp 2-dos	250	20–55 år (n=125) 65 år och äldre (n=125)
<b>Fas IIa</b> Säkerhet, immunsvar. Dosschema, dos-finnande. Randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad.	5×10 <sup>10</sup> vp 2,25×10 <sup>10</sup> vp 1,25×10 <sup>10</sup> vp 1×10 <sup>11</sup> vp 1-dos 2-dos (dag 0, 56 vs dag 0, 84)	1 225	12–17 år (n=660) 18–55 år 65 år och äldre

<b>Fas III</b>	5×10 <sup>10</sup> vp	43 783	18 år och äldre
Säkerhet, effekt, immunsvar.	1-dos		
Randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad.			

*Källa:* EMA EPAR för Covid 19 vaccine Janssen ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

#### 4.4.1 Studieresultat

Immunsvarerna, inkluderande SARS-CoV-2-S1-bindande IgG-antikroppar, neutraliserande antikroppar och T-cellssvar, mättes med ett flertal metoder och vid olika tidpunkter efter vaccindosen. Neutraliserande antikroppar mot Ad26-vektorn (antivektorimmunitet) utvärderades också.

##### *Immunsvar*

Immunsvarsstudierna gav stöd för val av Ad26.COV2.S-dosen 5×10<sup>10</sup> vp som optimal dos i fas III-studien. Resultaten visade att en vaccindos inducerade både ett antikroppssvar och cellulärt immunsvaret hos vuxna mellan 18 och 55 år och de över 65 år. Immunsvarerna var något lägre hos äldre jämfört med yngre. Neutraliserande och spike-bindande IgG-antikroppar bibehölls upp till 3 månader efter vaccination och kommer att följas under 12 till 36 månader. För lägsta dosnivån (1,25×10<sup>10</sup> vp) sågs ett lägre immunsvaret, men för övriga dosnivåer påverkades inte neutraliserande antikroppssvar eller cellulära immunsvaret. Efter en andra vaccindos given efter 56 dagar ökade antikropps-nivåerna 2,5- till 3-falt, vilket stödjer att ett 2-dos-schema undersöks vidare. Vaccinet visades inducera CD4+/CD8+-T-cellssvar med en dominans av Th1 över Th2. Påvisande av neutraliserande antikroppar mot Ad26-vektorn före vaccination föreföll inte påverka det vaccininducerade immunsvaret, men behöver studeras ytterligare. Efter vaccination utvecklade 95 procent av deltagarna antikroppar mot Ad26-vektorn, men hos deltagare som fick två doser sågs ingen påverkan på immunsvaret. I ett litet antal serumprover tagna 29 dagar efter vaccination mättes neutraliserande antikroppar mot alfa-virusvarianten (B.1.1.7). I alla prover upptäcktes

ett neutraliserande antikroppssvar mot varianten, men på lägre nivåer än mot originalvirus. Företagets planer för att undersöka kors-neutralisation av serumprover från vaccinerade i fas III-effektstudien mot relevanta virusvarianter ska redovisas så snart möjligt.

Preliminära data på immunsvar i fas III-studien presenterades. Immunsvar av spike-bindande IgG-antikroppar utvärderades i en subgrupp om 400 deltagare i prover tagna före vaccination och 29 och 71 dagar efter vaccination. Antikropps nivåerna efter vaccination var jämförbara i olika länder och regioner. Pre-existerande neutraliserande antikroppar mot Ad26-vektorn påvisades hos 2 procent i vaccingruppen hos deltagare från USA och 32,5 procent hos deltagare från Brasilien. Vaccinsvaret med spike-bindande antikroppar visade en trend att vara lägre hos deltagare från Brasilien med pre-existerande anti-vektorantikroppar jämfört med de utan sådana antikroppar.

### *Effekt*

Huvudstudien för godkännandet av Ad26.COV-2.S-vaccinet är en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas III-studie inkluderande 43 783 försökspersoner 18 år och äldre, 21 895 som fick vaccinet ( $5 \times 10^{10}$  vp) och 21 888 som fick placebo [46,47]. Båda grupperna erhöll en intramuskulär injektion (0,5 ml). Deltagarna följdes upp i median 58 dagar (1–124 dagar). Gravida kvinnor, immunosupprimerade patienter, barn och personer som haft tidigare klinisk covid-19-infektion var exkluderade. Patienter med stabil hiv kunde inkluderas. Två primära utvärderingsvariabler (co-primary endpoints) angavs: 1) PCR-positiv moderat till svår covid-19-infektion hos serologiskt negativa personer som påvisades minst 14 dagar efter andra dosen och 2) PCR-positiv moderat till svår covid-19-infektion hos serologiskt negativa personer som påvisades minst 28 dagar efter andra dosen. Multipla sekundära utvärderingsvariabler definierades inkluderande skyddseffekt mot allvarlig sjukdom, mot mild sjukdom och mot asymtomatisk infektion. Studien var händelsedrivna med ett definierat antal fall av covid-19 som skulle inträffa för att initiera interimanalyser och den finala effektanalysen (n=154) baserat på antaganden om vaccinets skyddseffekt och infektionsfrekvensen i placebogruppen.

Primär effektpopulation som uppfyllde alla kriterier på följsamhet till protokollet, dosintervall och seronegativ test inkluderade 39 321 deltagare (19 630 vaccin och 19 691 placebo). Medianåldern var 52 år, 79,7 procent var 18 till 64 år, 20,3 procent var 65 år eller äldre (n=3 984) och 3,8 procent (n=755) var 75 år eller äldre. Av deltagarna var 46,8 procent från USA, 40,6 procent från Latinamerika (17,3% från Brasilien) och 12,6 procent från Sydafrika. Totalt 7 830 personer (39,9%) hade underliggande sjukdomar associerade med ökad risk för allvarlig covid-19-sjukdom. Skyddseffekten mot moderat till svår symtomatisk covid-19-infektion 14 dagar efter vaccination var 66,9 procent (95% CI: 59,0–73,4) baserat på 464 fall (116 vaccin kontra 348 placebo). I åldrarna över 65 år och över 75 år var effekten 82,4 procent (95% CI: 63,9–92,4) respektive 100 procent (95% CI: 45,9–100). Skyddseffekten 28 dagar efter vaccination var 66,1 procent (95% CI: 55,1–74,8) baserat på 259 fall (66 vaccin vs 193 placebo). I åldern över 65 år var effekten 74,0 procent. Det var således en viss trend mot högre skyddseffekt hos äldre jämfört med yngre personer. Allvarlig covid-19-infektion 14 dagar efter andra dosen identifierades hos 74 deltagare (14 vaccin vs 60 placebo) och effekten var 76,7 procent (95% CI: 55,6–89,1). Mot allvarlig infektion 28 dagar efter andra dosen (5 vaccin vs 34 placebo) var skyddseffekten 85,4 procent (95% CI: 54,1–96,9). Skyddseffekten visades starta 14 dagar efter vaccination. Subgruppsanalyser visade att effekttestimaten var jämförbara för deltagare med underliggande sjukdomar. En efterhandsanalys visade att två fall hospitaliserades i vaccingruppen mot 29 i placebogruppen vilket gav en vaccineffekt på 93 procent. En preliminär analys visade att effekten mot asymtomatisk infektion var 65,5 procent, dvs. jämförbar med symtomatisk infektion. Explorativa analyser visade att skyddseffekten (28 dagar efter andra dosen) skilde sig i olika regioner och var högst i USA, 72 procent (95% CI: 65,0–81,6), följt av Brasilien, 68,1 procent och Sydafrika, 64,0 procent. För svår sjukdom var motsvarande effekttestimat i länderna 85,9, 87,6 respektive 81,7 procent. Interim genomsekvensering av tillgängliga PCR positiva prover visade att betavarianten (B.1.351) dominerade i Sydafrika (94,5%), zetavarianten (P.2) i Brasilien (69,5%) och originalvirus+D614G i USA (96,4%). Ytterligare analyser ska göras på fler prover för att säkert utvärdera vaccineffekten mot varianterna. Genombrottsinfektioner var mildare i vaccingruppen än i placebogruppen.

### *Säkerhet*

Säkerhetsdatabasen för studiedeltagare över 18 år omfattade 21 895 som fått en vaccindos och följts upp minst två månader. Längre uppföljningsdata över två månader fanns tillgängliga för 11 948 deltagare. De vanligaste biverkningarna var lokal smärta på injektionsstället (48,6%), huvudvärk (38,9%), trötthet (38,2%), muskelsmärter (33,2%), illamående (14,2%), och feber (9%). Typen av reaktioner är i linje med de för andra godkända vacciner. Majoriteten av reaktioner var milda till moderata och gick över efter en till två dagar. Äldre individer hade mildare och lägre frekvens av biverkningar. Överkänslighetsreaktioner med utslag och nässelfeber rapporterades efter vaccination i ett fåtal fall, däribland ett fall av anafylaktiska reaktion. Få allvarliga biverkningar observerades och i jämförlig frekvens (0,4 kontra 0,6%) i vaccin- respektive placebogrupperna och mindre än 0,1 procent bedömdes relaterade till vaccinet. Det var sju allvarliga reaktioner som bedömdes associerade med vaccinet varav ett fall av Guillain-Barrés syndrom (GBS) (immun-medierat neurologiskt tillstånd), två fall av ansiktsförslamning och ett fall av perikardit. Förekomst av dessa tillstånd kommer att övervakas efter godkännandet och finns specificerade i farmakovigilansplanen. Sex dödsfall till följd av covid-19-infektion inträffade i placebogrupperna mot inga fall i vaccingruppen. Det var en numerisk obalans vad gällde astma och särskilt för venösa blodproppar med elva fall i vaccingruppen mot fyra i placebogrupperna. Många av fallen hade underliggande tillstånd och ett kausalsamband med vaccinet var oklart, varför blodproppar har inkluderats i RMP-planen som en potentiell risk.

Efter godkännandet av vaccinet och under massanvändning har en mycket sällsynt allvarlig biverkning med ovanliga blodproppar och låga blodplättar rapporterats, vilket avhandlas i avsnitt 7.1.1.

### *Riskhanteringsplan (RMP)*

I RMP identifierades följande säkerhetsrisker som ska studeras vidare efter godkännandet:

- Viktig identifierad risk: anafylaxi.
- Viktig potentiell risk:



- venös tromboembolism,
- vaccin-associerad förstärkt respiratorisk sjukdom (VAERD).
- Saknad information om användning av vaccinet:
  - gravida och ammande kvinnor,
  - immunsupprimerade patienter,
  - interaktion med andra vacciner,
  - sköra patienter med instabila underliggande sjukdomar (kronisk hjärt-/lungsjukdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sjukdom),
  - patienter med autoimmuna eller inflammatoriska tillstånd,
  - långtidsdata på säkerhet.

Företaget har föreslagit genomförandet av elva studier för att ytterligare utvärdera effektivitet och säkerhet samt adressera och karakterisera de identifierade säkerhetsriskerna och den saknade informationen. I EMA:s farmakovigilansplan specificerades alla olika aktiviteter i säkerhetsuppföljningen som företaget ska genomföra, bl.a. regelbunden rapportering varje månad av biverkningar och uppdaterade nytta-riskbedömningar. Riskminimeringsåtgärder finns införda i relevanta avsnitt i produktresumén [48].

### *Nytta-riskanalys*

I nytta-analysen angavs huvudnyttan med Ad26.COV2.S-vaccinet vara skyddseffekten mot moderat till svår covid-19-infektion på 66,9 procent. Effekten i gruppen äldre över 65 år var 82,4 procent. Effektestimaten var jämförbara i subgruppen individer med underliggande sjukdomar med risk för allvarlig sjukdom. Vaccineffekt mot svår sjukdom har dokumenterats, 76,7 procent 14 dagar efter vaccination och 85,4 procent 28 dagar efter vaccination. I Sydafrika med dominans av betavarianten (B.1.351) var skyddseffekten något lägre än i de andra länderna, men mot svår sjukdom var effekten fortfarande hög (81,7%). Gällande hospitalisering var det bara 2 fall i vaccingruppen jämfört med 29 fall i placebogruppen som behövde sjukhusvård på grund av covid-19. Effektdata mot asymtomatisk infek-

tion är lovande. Vaccinet inducerade ett robust neutraliserande antikroppssvar och ett T-cellsvar med dominans av Th1.

Bland osäkerheter är den viktigaste att data på vaccineffekten finns tillgängliga endast för 8 veckor. Duration av skyddseffekten kommer att utvärderas i 2-årsuppföljningen, men eftersom placebogruppen kommer att erbjudas vaccin och studien öppnas måste alternativa planer för utvärderingen diskuteras efter godkännandet. Data på immunsvaret finns för 3 månader, men duration på lång sikt är oklar. Vaccineffekten hos de över 75 år kunde inte säkert fastställas på grund av ett begränsat antal fall. Data på vaccineffekt hos gravida och ammande kvinnor, immunsupprimerade populationer, sköra populationer med instabil samsjuklighet och individer med genomgången naturlig sjukdom saknas. Interaktion med andra vacciner är okänd men ska evalueras i studier efter godkännandet. Vaccineffekten mot olika virusvarianter ska utvärderas efter godkännandet.

I riskanalysen inkluderades alla lokala och systemiska biverkningar som rapporterades i studierna och som relaterats ovan. Det var få allvarliga biverkningar. Numerisk obalans mellan vaccin och placebogruppen noterades för venös tromboembolism som inkluderats i RMP som en potentiell risk. Säkerhetsprofilen i stort bedömdes vara acceptabel. Vikten av långtidsuppföljning av studierna betonas för att upptäcka säkerhetssignaler och sällsynta allvarliga biverkningar.

Bland osäkerheter nämns avsaknad av långtidsdata på biverkningar. Säkerhetsdata på gravida kvinnor, immunsupprimerade, patienter med autoimmuna tillstånd och sköra patienter med instabil grundsjukdom saknas, liksom data på samadministration med andra vacciner. En studie med samadministration av covid-19-vaccin och influensavaccin är planerad. Den teoretiska risken för VAERD är svårbedömd. Inga sådana fall har rapporterats i det prekliniska eller kliniska utvecklingsprogrammet, men ska noga övervakas under vaccinetns uppföljning och massanvändning.

### *CHMP:s konklusion om nytta-riskbalansen*

EMA/CHMP bedömde att nytta-riskbalansen för vaccinet är positiv, dvs. att den sammanvägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna. Sammanfattningsvis har en god skyddseffekt mot symptomatisk covid-19-infektion och svår sjuk-

dom visats, och viktigast även hos äldre och individer med hög risk för allvarlig sjukdom, såväl som en acceptabel säkerhetsprofil. Trots att tre vacciner mot covid-19 godkänts i EU finns fortfarande ett ouppfyllt behov av fler vacciner i rådande pandemi. Vikten av uppföljningsdata till 2 år betonas för att konfirmera vaccinets effekt och säkerhet på lång sikt. Alla identifierade osäkerheter ska adresseras i studier efter licensiering i kontexten av ett villkorat godkännande.

### *Villkor i godkännandet*

För att konfirmera effekt och säkerhet i specifika subgrupper och data på specifika utvärderingsvariabler som inte fanns tillgängliga vid tiden för bedömningen ska företaget senast den 31 december 2023 skicka in den finala studierapporten för fas III-studien med två års uppföljningsdata. För att konfirmera konsistens av tillverkningsprocessen för slutprodukten ska företaget sända in ytterligare data på validering och jämförbarhet. Företaget ska genomföra alla aktiviteter specificerade i RMP. Obligatoriska krav som ska uppfyllas finns beskrivna i produktresumén [48].

## **5 Covid-19-vacciner under löpande granskning av EMA**

Fem vacciner befinner sig under löpande bedömning av EMA, ett proteinbaserat vaccin från Novavax (NVX-CoV2373), ett proteinbaserat vaccin från Sanofi Pasteur (Vidprevtyn), ett inaktiverat helvirusvaccin från Valneva (VLA2001), ett vektorbaserat vaccin (Sputnik V) från ryska Gamaleya och ett inaktiverat helvirusvaccin (CoronaVac) från kinesiska Sinovac.

Från och med februari 2021 fanns även ett mRNA-vaccin från CureVac (CVnCoV) under löpande granskning. Den 12 oktober 2021 meddelade dock företaget att man drar tillbaka sin ansökan för att i stället satsa på utveckling av optimerade andra generationens mRNA-vaccin-kandidater (CV2CoV) i samarbete med GSK [49].

EU och Sverige har förköpsavtal med Novavax, Sanofi Pasteur och Valneva. Data om vaccinerna baseras på publicerade vetenskapliga artiklar och pressreleaser och får anses preliminära. Inga rapporter eller EPAR från regulatoriska myndigheter med bedömning av vaccinerna finns tillgängliga.

## 5.1 Novavax – NVX-CoV2373 (Nuvaxoid)

Novavax nanopartikelvaccinplattform är väl testad i tidigare kliniska studier för influensa, ebola och RSV (totalt 14 000 individer). Vaccinkandidaten mot covid-19, NVX-CoV2373, är ett proteinbaserat vaccin som innehåller rekombinant pre-fusion SARS-CoV-2-spikeprotein (fullängd) uttryckt i baculovirus S9-insektsceller och inkorporerat i en nanopartikelformulering tillsammans med tillverkarens patenterade saponinbaserade Matrix-M-adjuvans. Spikeproteinet antar rosettformationer i storlek som en nanopartikel och liknar VLP-vaccin till form och verkan. I tidigare kliniska studier har mer än 4 300 individer exponerats för Matrix-M-adjuvans.

Företaget har publicerat två fas I/II-studier som visat att vaccinet är väl tolererat och inducerar ett robust antikroppssvar med neutraliserande antikroppar och anti-spike-IgG samt ett T-cellssvar [50]. Vaccinet ges intramuskulärt i två doser (5 µg spikeprotein plus 50 µg Matrix-M-adjuvans per dos) med 21 dagars intervall. Två randomiserade, singel-blinda, placebo-kontrollerade fas III-studier pågår, en i UK och en i USA, och finala resultat har rapporterats. I den publicerade UK-studien ingick 15 187 försökspersoner varav 7 569 fick vaccin och 7 570 fick placebo, 28 procent var över 65 år och 45 procent hade underliggande sjukdomar [51]. Vaccineffekten sju dagar efter andra dosen mot symtomatisk covid-19 var 89,7 procent (95% CI: 80,2–94,6) baserat på 106 fall (10 vaccin kontra 96 placebo). Högt skydd sågs både mot originalvirus (96,4%) och mot alfavarianten (B.1.1.7) (86,3%). De mest frekventa biverkningarna var lokal smärta, huvudvärk, muskelsmärter, sjukdomskänsla och trötthet. De flesta reaktionerna var milda till moderata och av kort duration. Biverkningarna ökade efter andra dosen. Äldre deltagare hade mindre biverkningar än yngre. Allvarliga biverkningar förekom i samma låga frekvens i både vaccin- och placebogrupp (0,5%). Uppföljningen i studien var median tre månader efter andra dosen.

I den andra fas III-studien i USA och Mexiko har resultaten endast rapporterats i en preprintpublikation [52]. Studien inkluderade 29 949 deltagare som var randomiserade 2:1 till vaccin (n=19 714) eller placebo (n=9 868). I primär effekt-population inkluderades 25 452 i vaccin- och 8 140 i placebo-gruppen. Vaccineffekten mot symtomatisk covid-19-infektion i hela populationen mer än sju dagar efter andra dosen var 90,4 procent (95% CI: 82,9–94,6) base-

rat på 77 fall (14 vaccin kontra 63 placebo). I högriskpopulationer inkluderande äldre mer än 65 år var vaccineffekten 91,0 procent (95% CI: 83,6–95,0). Tio fall av moderat sjukdom och fyra fall av svår sjukdom, alla i placebogrupper, gav en skyddseffekt på 100 procent (95% CI: 87,0–100). Sekvenseringsdata på 61 av de 77 covid-19-fallen visade att 65 procent utgjordes av problematiska varianter (*variants of concern*, VOC) med dominans av alfavarianten (B.1.1.7). Vaccinet gav ett högt skydd på 92,6 procent mot olika virusvarianter. Effekten mot deltavarianten är ännu inte känd.

I ytterligare en studie i fas II utvärderades effekten mot covid-19 i Sydafrika med dominans av betavarianten (B.1.351) [53]. Studien inkluderade 4 387 försökspersoner och vaccineffekten var 49,4 procent (95% CI: 6,1–72,8) i hela populationen och 60,1 procent (95% CI: 19,9–80,1) i subgruppen av hiv-negativa deltagare. En explorativ analys visade att av vaccineffekten mot betavarianten var 51,0 procent (95% CI: –0,6–76,2). De vida konfidensintervallen för effekt-estimatet mot betavarianten tillåter inga säkra slutsatser.

Novavax vaccin har försenats på grund av tillverkningsproblem men företaget har nu ansökt om godkännande hos regulatoriska myndigheter i flera länder. Vaccinet nödgodkändes den 1 november 2021 i Indonesien som första land följt av Filippinerna som andra land. Den 17 november 2021 ansökte företaget om villkorat godkännande hos EMA för NVX-CoV2373 (benämnt Nuvaxovid) och ett beslut inväntas i slutet på december 2021.

## 5.2 Sanofi Pasteur – Vidprevtyn

Sanofi Pasteur har i samarbete med GlaxoSmithKline (GSK) utvecklat en adjuvanterad rekombinant proteinbaserad covid-19-vaccinkandidat. Vaccinet innehåller rekombinant pre-fusion SARS-CoV-2-spikeprotein uttryckt i ett baculovirus expressionssystem, samma plattform som används för Sanofis godkända säsongsinfluensavaccin (Flublok). Ingående adjuvans är GSK:s skvalenbaserade AS03 som ingick i det tidigare pandemiinfluensavaccinet Pandemrix. Företaget genomförde i oktober 2020 en fas I/II-studie med 440 deltagare som visade att vaccinet inducerade ett suboptimalt immunsvår hos äldre [54]. En fas II-studie med en optimerad vaccinformulering startade i februari 2021 med 720 deltagare över 18 år för att utvärdera olika

antigendoser (5  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{g}$ , 15  $\mu\text{g}$ ) inför val av dos till fas III-studien. Enligt företaget inducerade vaccinet neutraliserande antikroppar i samma nivå som efter naturlig infektion och ett immunsvår sågs hos över 95 procent av deltagare i alla åldrar (18–95 år) och i alla dosgrupper [55]. En randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas III-studie startade i maj 2021 och ska inkludera över 35 000 försökspersoner i USA, Asien, Afrika och Latinamerika. Studien avser att utvärdera effekt, säkerhet, immunogenicitet av flera covid-19-vaccinkandidater, ett mono-valent vaccin riktat mot originalvirus och ett monovalent vaccin mot betavarianten i första fasen och ett bivalent vaccin riktat mot originalvirus plus betavarianten (B.1.351) i en andra fas. Primär endpoint är effekt mot symtomatisk covid-19-infektion hos seronegativa deltagare och sekundära endpoints är effekt mot svår sjukdom och mot asymtomatisk infektion. En boosterstudie ska starta parallellt som ett komplement till fas III-studien som avser att undersöka om vaccinet inducerar ett starkt boostersvar oavsett vilket vaccin som använts för primärimmunisering.

### 5.3 Valneva – VLA2001

Valneva har utvecklat en inaktiverad adjuvanterad (CpG 1018 + Alum) covid-19 vaccinkandidat (VLA2001). Tillverkningen i en vero-cell-plattform sker i en fabrik i Livingston i Skottland. Vaccinet ges i två doser med fyra veckors intervall. Det kliniska utvecklingsprogrammet inkluderar en fas I/II-studie och en randomiserad singel-blind fas III-studie (jämförande immunsvårstudie), men i nuläget finns inga publicerade resultat tillgängliga. I en pressrelease i oktober 2021 rapporterade företaget att VLA2001 i fas III-studien i UK, inkluderande 4 012 deltagare över 18 år, inducerade signifikant högre neutraliserande antikropps nivåer än AstraZenecas vektorvaccin i subgruppen vuxna över 30 år. Antal fall av symtomatisk covid-19 infektion var lika i båda grupperna. Vidare uppgavs att Valnevas vaccin framkallade ett brett T-cells svar och var mer väl tolererat än jämförelsevaccinet. Inga allvarliga biverkningar observerades [56]. Företaget har en pågående studie hos vuxna 56 år och äldre i Nya Zeeland och en planerad studie hos ungdomar. Utfallet av en boosterstudie ska också utvärderas.

## 6 Resultat effektstudier av covid-19-vacciner efter godkännandet

Efter godkännande av nya vacciner måste utvärdering av effekten ske fortlöpande för att konfirmera och komplettera resultaten från de kliniska prövningsstudierna och för att utvärdera hur vaccinerna fungerar i verkliga livet (*real-world*). Trots att randomiserade kontrollerade fas III-studier är ”golden standard” för att bedöma vaccineffekt har de vissa begränsningar i och med restriktiva kriterier för inklusion av försökspersoner som inte reflekterar en användning av vaccinet i den breda befolkningen. Studier efter godkännandet har som mål att mäta dels direkta effekten av vaccinet på individen (kallad *vaccine effectiveness*) och dels effekten på hela befolkningen och på förloppet av pandemin (kallad *vaccine impact*). Estimat av vaccineffektivitet mot covid-19 i stora observationsstudier (icke-randomiserade studier) är mycket viktigt att utvärdera då det återspeglar den verkliga världen med alla utmaningar som logistik, suboptimal hantering av vacciner, vaccinationsscheman som inte efterföljs och en diversifierad population. *Vaccine impact* på befolkningsnivå beror inte enbart av vaccineffektivitet utan också på faktorer som vaccinationstäckning, vaccinallokering till olika grupper och effekten av sociala kontakter mellan olika grupper på smittspridningen vilka måste beaktas. Vissa frågor kan bara utvärderas efter godkännandet, som behovet av påfyllnadsdoser för att adressera avtagande av skyddet över tid. Observationsstudier har kända begränsningar som risk för snedvridning med systematiska fel (*bias*), och ovidkommande variabler som störfaktorer (*confounders*) som kan påverka tillförlitligheten av data och försvåra tolkningen av resultaten [57]. EMA och ECDC koordinerar välde signerade observationsstudier i EU-medlemsstaterna för att insamla data om real-world-vaccineffekt i klinisk praxis och monitorera effekt och säkerhet av covid-19-vacciner [58]. ECDC har byggt en infrastruktur för att utföra vaccineffektivitetsstudier i EU och utarbetat ett huvudprotokoll [59].

Direkt efter godkännandet av Pfizers vaccin i december 2020 startade massvaccinationsprogram i prioriterade riskgrupper (i regel äldre individer och hälso- och sjukvårdspersonal) i många länder. Tidigast ute var Israel, UK och USA och majoriteten av data från real-world-studier (62%) kom initialt från dessa länder. De vacciner

som använts i dessa länder och i EU och där det finns mest publicerade data och evidens på vaccineffektivitet är Pfizers BNT162b2 och AstraZenecas ChAdOx1 samt till viss del Modernas mRNA-1273. Till juli 2021 hade 90 vaccineffektivitetsstudier publicerats antingen som förtryck (*preprint*) eller som referee-granskade studier. En uppdaterad översikt av alla effektivitetsstudier av covid-19-vaccin i världen publiceras löpande av WHO och Johns Hopkins University varje vecka [60].

De initiala studierna av vaccineffektivitet utfördes vid en tid då originalvirus och alfavarianten (B.1.1.7) cirkulerade innan andra virusvarianter fått större spridning. En historisk översikt av vaccintrodktionen och vunna framgångar presenteras nedan. Under våren/sommaren 2021 blev den mer smittosamma deltavarianten (B.1.617.2) dominerande, vilket radikalt ändrade pandemiläget i många länder (se avsnitt 6.5).

## 6.1 Israel

Israel startade redan den 20 december 2020 med en nationell massvaccinationskampanj med Pfizers vaccin givet i två doser med tre veckors mellanrum, först till prioriterade högriskgrupper som därefter snabbt expanderades i januari 2021 till allt yngre åldersgrupper. Israel placerade sig tidigt som landet med den högsta vaccinations-täckningen i världen med leverans av mer än 10 miljoner doser inom fyra månader. Den 19 april 2021 hade 54 procent av populationen på 9,2 miljoner invånare och 88 procent av personer över 50 år fått två doser. Utmaningar för att utvärdera vaccineffekten inkluderade en samhällsstängning (*lockdown*) som trädde i kraft under de tidiga vaccinkampanjsveckorna och en begynnande spridning av den mer smittosamma alfavarianten (B.1.1.7). Trots dess utmaningar började real-life-evidens för vaccineffekten ackumuleras inom cirka två månader efter kampanjstart då 85 procent av äldre över 60 år fått två doser. Den 24 februari 2021 kunde man visa dramatiska minskningar av covid-19-fall (77%), sjukhusinläggningar (68%) och allvarliga fall på sjukhus (67%) jämfört med toppvärden i januari. Genom att jämföra åldersgrupper som fick tidig vaccination med de som fick sen vaccination, jämföra områden med hög och låg vaccintäckning och jämföra med mönstret i tidigare lockdowns i landet kunde man i



studien renodla vaccineffekten från andra faktorer som kunde influera på pandemins dynamik [61]. I mitten av april 2021 hade antalet nya fall minskat till en nivå som indikerade effektiv kontroll av pandemin inom landet och nationella restriktioner kunde lättas. Israel blev och är en robust plattform för att undersöka Pfizer-vaccinets effektivitet och impact på pandemin, vilket övriga världen följt med stort intresse.

Ett flertal observationsstudier om vaccineffektiviteten för Pfizers BNT162b2 i Israel har publicerats varav ett urval presenteras här.

Den första publicerade studien rapporterade en vaccineffekt på 51,4 procent för första dosen efter 13 till 24 dagar [62], medan den andra studien, med 1,2 miljoner deltagare, rapporterade en effekt på 46 procent 14 till 20 dagar efter första dosen och 92 procent sju dagar efter andra dosen [63]. En annan nationell observationsstudie av effektiviteten av BNT162b2 mot olika utfallsmått visade att skyddseffekten mer än sju dagar efter andra dosen var mycket hög, 95,3 procent mot covid-19-infektion, 91,5 procent mot asymtomatisk infektion, 97,0 procent mot symtomatisk infektion, 97,2 procent mot covid-19-relaterad sjukhusvård, 97,5 procent mot svår eller kritisk sjukdom och 96,7 procent mot covid-19-relaterad död [64]. Vaccineffekten mot alla dessa utfall var över 96,0 procent i alla åldersgrupper inklusive de allra äldsta (över 75 respektive över 85 år). Resultaten i denna observationsstudie stämmer väl överens med de effektestimat som rapporterades för BNT162b2 i registreringsstudien. Under studieperioden utgjorde 95 procent av fallen av alfavarianten (B.1.1.7) och resultaten indikerar att vaccinet var effektivt mot denna variant. I en annan viktig studie jämfördes virusmängden i prover från genombrottsinfektioner hos vaccinerade minst 12 dagar efter första dosen med prover från individer med naturlig infektion [65]. Man kunde visa en 2,8- till 4,5-faldig minskning i virusmängd hos vaccinerade jämfört med ovaccinerade individer. Dessa data tyder på att vaccinet kan påverka virusutsöndring och smittsamhet och i förlängningen transmission. I ytterligare en studie utvärderades indirekt effekt på ovaccinerade individer av massvaccinationsprogrammet i Israel [66]. Resultaten indikerade att vaccination inte bara skyddar vaccinerade individer utan också ger ett kors-skydd till ovaccinerade individer i samhället. Hög vaccinationstäckning visades vara associerad med efterföljande reduktion av infektioner i den ovaccinerade populationen.

Sedan juni 2021 har smittspridning av covid-19 i Israel ökat dramatiskt, framför allt hos ovaccinerade men också hos fullvaccinerade, till följd av spridning av den mer smittsamma deltavarianten (se avsnitt 6.5).

## 6.2 UK (Storbritannien)

UK hade den snabbaste implementeringen av sitt massvaccinationsprogram med start redan den 8 december 2020 med Pfizers BNT162b2-vaccin följt av AstraZenecas ChAdOx1-vaccin från 4 januari 2021 (och Modernas mRNA-1273 vaccin från april 2021). Vaccinerna prioriterades initialt till äldre över 80 år och hälso- och sjukvårdspersonal följt av kliniska riskgrupper och därefter successivt till allt yngre åldrar. Ett tidigt beslut i UK var att använda ett förlängt intervall mellan vaccindoserna upp till tolv veckor för att maximera första dosen till så många som möjligt. Inom två månader hade över 90 procent av de äldsta åldersgrupperna över 80 år fått en dos vaccin. Real-world-effektivitet och impact på befolkningen och pandemin av covid-19-vaccinerna har följts kontinuerligt av Public Health England med publikation av veckovisa övervakningsrapporter (se nedan).

Ett flertal publicerade studier i UK har estimerat effektivitet av vaccinerna mot olika utfallsmått framför allt hos äldre och hos hälso- och sjukvårdspersonal som vaccinerades först. Ett urval av studier presenteras här.

En av de första studierna var från Skottland som utvärderade effekten av en första dos av Pfizers och AstraZenecas vacciner mot sjukhusinläggning för covid-19-infektion [67]. Studien var nationell och inkluderade 5,4 miljoner patienter. Medelåldern på vaccinerade patienter var 65 år. En betydande minskning av covid-19-fall som behövde sjukhusvård noterades för båda vaccinerna. En första dos av Pfizers och AstraZenecas vaccin reducerade sjukhusinläggningar med 91 procent respektive 88 procent efter 28 till 34 dagar. Tittade man på en kombinerad vaccineffekt mot hospitalisering hos de allra äldsta, 75 till över 80 år, var effekten 83 procent och för de 18 till 64 år var effekten 92 procent. Detta var en viktig studie som visade effektiviteten av första dosen och att AstraZeneca-vaccinet fungerade hos äldre personer, för vilka data saknades i den poolade registreringsstudien. I en annan studie utvärderades effekten av Pfizers och

AstraZenecas vaccin mot symtomatisk covid-19-infektion, sjukhusinläggning och död hos alla äldre över 70 år (7,2 miljoner) [68]. Skyddseffekten av Pfizers vaccin mot symtomatisk covid-19-infektion hos individer över 80 år var 70 procent 28 till 34 dagar efter första dosen och 89 procent 14 dagar efter andra dosen. Motsvarande för AstraZenecas vaccin var 60 procent efter första dosen (inga data på andra dosen fanns tillgängliga). Effekten av första dosen mot hospitalisering var 80 procent för båda vaccinerna och 85 procent mot död för Pfizers vaccin. För AstraZenecas vaccin saknades tillräcklig uppföljning för att bedöma effekten på mortalitet. Detta var den andra studien som dokumenterade effekten av AstraZenecas vaccin hos äldre. Vaccineffekten av första dosen Pfizers och AstraZenecas vaccin på smittspridning av covid-19 undersöktes i en studie av vaccinerad och ovaccinerad hälso- och sjukvårdspersonal och deras hushållskontakter [69]. Resultatet visade att vaccination av personalen 21 dagar efter första dosen var associerad med 40–50 procent reduktion av covid-19-fall hos hushållskontakter, vilket indirekt indikerar en effekt av vaccinerna på smittspridning. I en senare liknande studie från Nederländerna utvärderades effekten mot transmission till hushållskontakter efter två vaccindoser och vaccineffektiviteten estimerades till 71 procent [70].

I en svensk studie visades att vaccination är en nyckelstrategi för att minska transmission av virus inom familjer. I denna nationella kohortstudie inkluderande nära 1,8 miljoner personer hade familjemedlemmar utan immunitet en 45 till 97-procentig lägre risk att ådra sig covid-19-infektion allteftersom antalet immuna medlemmar i familjen ökade [71].

I tabell 6 ges en översikt över vaccineffektivitet mot olika utfallsmått sammanställt av PHE [72].

**Tabell 6** Översikt av evidens avseende vaccineffektivitet mot olika utfallsmått i England

Utfall	Pfizer/BioNTech		AstraZeneca	
	En dos	Två doser	En dos	Två doser
Symtomatisk infektion	55–70%	85–95%	55–70%	70–85%
Sjukhusvård	75–85%	90–99%	75–85%	80–99%*
Mortalitet	70–85%	90–99%	75–85%	75–99%*
Asymtomatisk infektion	55–70%	70–90%	55–70%	65–90%
Smittspridning (sekundärfall)	45–50%	inga data	35–50%	inga data

\* Liten evidens är tillgänglig och i nuläget finns inga konklusiva resultat.

Källa: Public Health England, vecka 29, juli 2021.

Effekten på befolkningsnivå bedöms genom att beakta vaccintäckning, evidens för vaccineffektivitet och förekomst av covid-19 i samhället. Dessutom måste vaccineffekten differentieras från andra interventioner, ändringar i beteenden och säsongsvariationer i covid-19-aktivitet. Den 18 juli 2021 var vaccinationstäckningen i England 62,3 procent för en dos och 48,5 procent för två doser. Estimeringen av populationseffekter i UK i juli 2021 via insamlade data och modelleringar indikerade att 11,8 miljoner infektioner, 53 000 hospitaliseringar, och 36 900 dödsfall hade förhindrats av vaccinationsprogrammet [72].

Sedan juli 2021 har covid-19-fallen ökat markant i UK, framför allt hos ovaccinerade, till följd av spridning av deltavarianten (se avsnitt 6.5).

### 6.3 USA

I USA startade massvaccinationsprogrammet mot covid-19 med Pfizers BNT162b2-vaccin den 14 december 2020, följt av Modernas mRNA-1273-vaccin från januari 2021 och Janssens Ad26-vektorvaccin från mars 2021. Äldre över 65 år och hälso- och sjukvårdspersonal prioriterades initialt.

Den 1 maj 2021 hade 82 procent av äldre över 65 år, 63 procent i gruppen 50–64 år och 42 procent i gruppen 18–49 år fått minst en dos och 69 procent av de över 65 år och 26 procent av 18–49-åringarna hade fått två doser.

Den 2 juli 2021 hade 67 procent av alla vuxna fått minst en dos. I en impact-studie undersöktes effekten av vaccinationen mot olika utfall i olika åldersgrupper och relationen till vaccintäckningen. Gruppen över 65 år med högst vaccinationstäckning hade störst minskning av covid-19-incidens (79%) och sjukhusinläggningar (78%) jämfört med perioden före introduktion av vaccinationsprogrammet. I en jämförelse av de över 65 år med gruppen 18–49 år med lägst vaccintäckning minskade covid-19-incidensen med 40 procent, besök på akutmottagning med 59 procent, sjukhusinläggningar med 65 procent och dödsfall med 66 procent [73]. Resultaten visar vikten av att snabbt komma upp i en hög vaccinationstäckning för att reducera covid-19-fall, sjukhusvård och svår sjukdom. Det har via insamlade data och modelleringar beräknats att vaccinationsprogrammet i USA fram till slutet av juni 2021 har förhindrat 1,25 miljoner hospitaliseringar och 279 000 dödsfall [74].

Ett flertal real-world-studier har publicerats, varav ett urval presenteras här.

I en testnegativ fall-kontrollstudie evaluerades effektivitet av Pfizers och Modernas vacciner mot symtomatisk covid-19-infektion bland över 100 000 patienter med hög risk för svår sjukdom (krigsveteraner i USA). Deltagarna hade en medianålder på 61 år, 84 procent var män och många hade underliggande sjukdomar. Skyddseffekten minst sju dagar efter andra dosen var 96 procent för Pfizer och 98 procent för Moderna. Skyddet efter första dosen var 84 respektive 86 procent [75]. I en annan observationsstudie inkluderande 24 sjukhus i 14 stater visades att effektiviteten av mRNA-vacciner mot covid-19-associerad sjukhusinläggning var 94 procent för fullvaccinerade och 64 procent för partiellt vaccinerade. Medianålder för deltagare var 73 år [76].

I ytterligare en stor multistatsstudie utvärderades effektiviteten av Modernas, Pfizers och Janssens vaccin hos riskgrupper och personer över 50 år mot covid-19-relaterad sjukhusinläggning, IVA-vård och besök på akutmottagning mellan januari och juni 2021. Man fann en likvärdig effekt av två doser av mRNA-vaccinerna, 89 procent mot hospitalisering (83% hos äldre över 85 år) och 90 procent mot IVA-inläggning, medan skyddet var lägre för Janssens vaccin, 68 procent mot hospitalisering. Effekten av partiell vaccination (endast första dosen) med mRNA-vaccinerna var 54 procent och lägre för Pfizers vaccin än Modernas [77].

Resultaten i dessa studier är liknande de som rapporterats i real-world-studier från Israel och UK och konfirmerar den höga effektiviteten av mRNA-vaccinerna i högriskpopulationer.

I en longitudinell kohortstudie utvärderades real-world-effektivitet av Janssens endosvaccin hos 390 000 vaccinerade och 1,5 miljoner kontroller i USA under perioden mars 2021 till juli 2021. Skyddseffekten mot covid-19-infektion var 79 procent och mot sjukhusinläggning 81 procent. Något lägre estimat sågs hos äldre över 60 år, 75 procent respektive 78 procent [78].

I en stor testnegativ fall-kontrollstudie utvärderades effektivitet av mRNA-vaccinerna mot symtomatisk covid-19-infektion bland hälso- och sjukvårdspersonal i 25 stater i USA mellan januari och maj 2021. Totalt rekryterades 1 482 deltagare med ett positivt PCR test och minst ett covid -19 symtom och 3 449 med ett negativ test. Medianåldern var 37 år och 83 procent var kvinnor. Vaccineffektiviteten för partiell vaccination var 77,6 procent med Pfizers vaccin och 88,9 procent med Modernas mRNA vaccin. För vaccination med två doser var skyddet 88,8 procent respektive 96,3 procent vaccin. Effekten var liknande i subgrupper utifrån ålder och underliggande sjukdomar [79]. I en annan studie av hälso- och sjukvårdspersonal (72% i åldern 18–49 år) visades vaccineffektiviteten för mRNA-vacciner vara 91 procent hos fullvaccinerade och 81 procent hos partiellt vaccinerade. Man gjorde ytterligare undersökningar och fann att virusmängden var 40 procent lägre hos vaccinerade med genombrottsinfektioner, (n=16) och att virusutsöndringen pågick kortare tid jämfört med ovaccinerade med naturlig infektion (n=156). Dessutom var risken för feber 58 procent lägre och duration av sjukdomen var 2,3 dagar kortare hos vaccinerade personer [80]. Viktiga fynd som talar för att vaccination mildrar kliniska infektionssymtom och reducerar virusutsöndring, vilket indirekt pekar på att vaccination kan minska smittspridningen.

Genombrottsinfektioner hos fullvaccinerade personer med mRNA-vacciner är ovanliga, mindre än 1 procent av alla covid-19-fall i USA. Övervägande majoritet var milda (96%) eller moderata (3%). Mindre än 0,004 procent av fullvaccinerade som hade en genombrottsinfektion behövde sjukhusvård och mindre än 0,001 procent dog.

Tidigare observationsstudier har visat att naturlig infektion ger ett skydd mot en ny covid-19-infektion på omkring 80 procent. I en retrospektiv studie i USA undersökte man risken för reinfektion hos

ovaccinerade och fullvaccinerade personer som tidigare haft naturlig infektion. Studien visade att det var två gånger vanligare att man återinfekterades om man var ovaccinerad. Detta visar att vaccination erbjuder högre skydd mot reinfektion än en tidigare covid-19-infektion och att de som tidigare genomgått naturlig infektion fortfarande har nytta av vaccinationen [81].

Under juli 2021 ökade fallen av covid-19 kraftigt i USA, framför allt hos ovaccinerade, till följd av spridning av deltavarianten (se vidare avsnitt 6.5).

## 6.4 Sammanfattning

Sammantaget har omfattande och konsistent evidens från multipla real-world-studier i flera länder inklusive EU-länder [82] konfirmerat AstraZenecas vaccin och mRNA-vaccinernas höga effektivitet i olika åldersgrupper och mot olika utfall av covid-19-infektion. Generellt har vaccineffekten varit högre mot svår sjukdom, hospitalisering och död än mot mild infektion. mRNA-vaccinerna har uppvisat högre effektstimat än AstraZenecas vaccin mot mild infektion, medan effekten mot svår infektion och död har varit i samma storleksordning för alla vacciner. Data indikerar att två vaccindoser krävs för optimal effekt. Ytterligare studier behövs för att utvärdera vaccineffekten mot smittspridning (transmission), men studier i hushåll har visat en effekt mot smitta på 50–70 procent. Den svenska studien tyder på att lokal flockimmunitet inom familjen kan uppnås genom hög vaccinationsgrad hos familjemedlemmar [71]. Resultaten i observationsstudierna har bekräftat och kompletterat resultaten från de randomiserade kontrollerade fas III-studierna. Att beakta är den korta uppföljningstiden för studierna. Pågående uppföljningsstudier har givit och kommer att ge viktig information om varaktigheten av skyddseffekt och immunsvår. Den enorma framgången med vaccinationsprogrammen på befolkningsnivå har dokumenterats i USA, UK, Israel och andra länder inkluderande Sverige med kraftigt minskad covid-19-incidens och smittspridning, minskad belastning på sjukvården och minskat antal covid-relaterade dödsfall. Man har med snabb utrullning av vaccinationsprogrammen med hög vaccinationstäckning märkbart dämpat pandemin och kunnat lätta på lockdowns och andra coronarestriktioner.

Att notera är att alla dessa initiala studier av vaccineffektivitet och *vaccine impact* har genomförts under en period då cirkulerande virus dominerats av originalvirus och av alfavarianten. Vaccineffekten mot andra mer smittsamma virusvarianter, framför allt deltavarianten som spreds under våren och sommaren 2021, har visats vara lägre och beskrivs nedan.

### 6.5 Vaccineffekt mot virusvarianter av särskild betydelse (VOCs)

WHO har klassificerat vissa virusvarianter som varianter av särskild betydelse (*variants of concern*, VOC) och som varianter av intresse (*variants of interest*, VOI). 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 spikeproteinet, som ändrar proteinets utseende från det hos ursprungsvirus som vaccinerna är baserade på. Ändringen kan försämra eller till och med förstöra bindningsställen för neutraliserande antikroppar som vaccinet genererar. Hotet i framtiden är att helt vaccinresistenta varianter uppkommer.

Det finns i dag fyra varianter som av WHO klassificerats som VOC: alfa, beta, gamma och delta. Samtliga upptäcktes innan vacciner godkändes och började användas, men omfattande spridning startade senare (se tabell 7). De har alla ökad smittsamhet och har spridits till många länder i världen, men de två som väckt mest oro är beta- och deltavarianterna. I november 2021 upptäcktes en ny oroväckande virusvariant (B.1.1.529) i Sydafrika med många fler mutationer i spikeproteinet än tidigare VOC. Varianten har snabbt fått stor spridning i landet. WHO klassificerade den nya varianten som en VOC den 26 november 2021 och den namngavs till omikron [83]. Kunskapen om omikron är ännu begränsad avseende smittsamhet, klinisk symtombild och hur väl vaccinerna fungerar, men WHO bedömer att det finns hög risk för global spridning. Flera länder och kontinenter i världen har rapporterat fall av omikron, framför allt i EU, men även i UK, Australien, USA, Kina och Kanada. Fall har identifierats i Sverige hos resenärer från södra Afrika. För att klarlägga exakt hur allvarligt hot varianten utgör och hur verksamma vaccinerna



är krävs ytterligare analyser, som förväntas rapporteras inom de närmaste veckorna.

Alfavarianten började spridas i UK i december 2020 och spreds sedan över hela världen och blev snabbt den dominerande varianten. Deltavarianten, som har ännu högre spridningsförmåga (40–60 % mer smittsam än alfa), har sedan maj 2021 tagit över och succesivt konkurrerat ut alfa och andra varianter och är nu den dominerande varianten i större delen av världen. Den exakta mekanismen bakom den ökade smittsamheten är oklar, men en studie under ett utbrott av deltavarianten i Kina tyder på att tiden till insjuknade är kortare och att virusmängden är mer än 1 000-falt högre än för andra varianter [84].

**Tabell 7 SARS-CoV-2-varianter av särskild betydelse (VOC)**

WHO:s benämning	Pango-nomenklatur	Tidigast dokumenterad	Klassificerad som VOC	Uppskattad smittsamhet	Spridning i världen*
Alfa	B.1.1.7	UK, september 2020	18 december 2020	~40–80% mer smittsam än originalvirus	195 länder
Beta	B.1.351	Sydafrika, maj 2020	18 december 2020	~50% mer smittsam än originalvirus	145 länder
Gamma	P.1	Brasilien, november 2020	11 januari 2021	~50% mer smittsam än originalvirus	99 länder
Delta	B.1.617.2	Indien, oktober 2020	11 maj 2021	~40–60% mer smittsam än alfavarianten	192 länder
Omikron	B.1.1529	Sydafrika November 2021	26 november 2021	Inga data	38 länder (5 dec 2021)

\* den 5 oktober 2021.

Källa: WHO.

Det är ännu oklart om VOC är associerade med allvarligare sjukdom, men vissa data tyder på ökad risk för sjukhusinläggning och död jämfört med ursprungsvirus. I många länder har under våren, sommaren och sensommaren rapporterats en kraftig ökning av antalet covid-19-infektioner till följd av deltavariantens spridning. I länder med hög vaccintäckning som UK, Israel och USA har man också sett en ökad spridning av deltainfektioner, men en förhållandevis låg belastning på sjukvården och relativt sett få dödsfall jämfört med perioden innan vaccinerna introducerades. Smittan ses framför allt hos ovaccinerade populationer, men också en hel del genombrottsinfektioner hos fullvaccinerade. I ett deltautbrott i USA fann man

att fullvaccinerade med covid-19-infektion hade lika höga virusmängder i näsan som ovaccinerade med covid-19-infektion, vilket talar för att även vaccinerade kan sprida smitta [85]. I en kohortstudie i UK undersöktes transmission och virusmängd av deltavarianten hos vaccinerade och ovaccinerade individer. Man visade att vaccination reducerade risken för en deltainfektion och att virusutsöndringen förkortades. Emellertid hade fullvaccinerade individer med genombrottsinfektioner samma virusmängd i övre luftvägarna som ovaccinerade och kan smitta effektivt inom hushåll, inkluderande till fullvaccinerade kontakter [86].

Mutationer i spikeproteinet, särskilt i receptorbindande regionen (RBD), kan göra att virus lättare binder in till kroppens celler och blir mer motståndskraftigt mot neutraliserande antikroppar som genererats av vacciner eller naturlig infektion. Detta kan mätas på laboratoriet genom att undersöka hur bra vaccininducerade antikroppar kan neutralisera (blockera) varianterna i jämförelse med originalvirus. Men att översätta ett antikropssvar till skyddseffekt är svårt i avsaknad av kunskap om vilken antikropps nivå som ger skydd, och därför behövs data från kliniska studier för att utvärdera om vaccinererna förlorar sin skyddseffekt mot varianterna. Effekten och immunsvaret mot specifika VOC varierar beroende av vaccin.

### 6.5.1 Neutralisationsstudier

Ett flertal studier har visat att neutraliserande kapacitet av serumprover från vaccinerade med Pfizers, Modernas, AstraZenecas och Janssens vaccin mot VOC jämfört med mot originalvirus är partiellt reducerad. Nivån på neutraliserande antikroppar behöver med andra ord vara högre för att neutralisera varianterna än originalvirus. Omfattningen av reduktionen av den neutraliserande aktiviteten är olika och beroende av VOCs, typ av neutralisationstest, vaccintyp, antal doser och vilka åldersgrupper som testas [87–91]. En begränsning är att olika neutralisationstester använts i olika studier och resultaten är inte direkt jämförbara. Generellt har visats att reduktionen av den neutraliserande antikropps-aktiviteten är minimal för alfavarianten, måttlig för deltavarianten och mest uttalad för betavarianten.

För att blockera virusvarianterna behövs ett så starkt neutraliserande antikropssvar som möjligt. Flera studier har visat att en vaccin-

dos ger ett svagt neutraliserande antikroppssvar mot beta- och delta-varianterna, medan nivåerna och svaret ökar signifikant efter andra dosen. Vid jämförelse av vacciner visades att två doser av AstraZenecas vaccin genererade en mer uttalad reduktion av den neutraliserande aktiviteten mot VOC och framför allt mot beta- och delta-varianterna än Pfizers vaccin [88, 89]. Neutraliserande antikropps-nivåer efter en dos var kraftigt sänkta mot beta- och delta-varianten för båda vaccinerna, men särskilt för AstraZeneca-vaccinet. Högre ålder var signifikant korrelerad till nedsatt neutraliserande aktivitet mot alla VOC [90]. I en studie som specifikt undersökte åldersrelaterade immunsvår mot SARS-CoV-2 och varianterna fann man ett omvänt samband mellan ålder och neutraliserande svar efter en dos av Pfizers vaccin och också en kraftig sänkning av neutraliserande kapacitet mot varianterna för personer över 80 år. Omkring 50 procent av personer över 80 år hade ett suboptimalt neutraliserande antikroppssvar och ett lägre T-cellssvar efter en vaccindos jämfört med yngre personer. Inget immunsvår sågs mot alfa- och gamma-varianterna efter en dos. Efter två doser hade dock alla åldersgrupper ett neutraliserande antikroppssvar [91]. Detta tillsammans med effektresultaten nedan indikerar att två vaccindoser krävs för optimalt immunsvår mot delta-varianten och att intervallet mellan doserna inte bör förlängas.

För Pfizers vaccin togs ytterligare prover tre månader efter andra dosen och man kunde visa att antikropps-nivåerna mot beta- och delta-varianten sjönk snabbare än de mot originalvirus och alfavarianten.

För Janssens vaccin har lite motsägande data rapporterats om reduktionen av neutraliserande aktivitet mot virusvarianter. I en studie angavs att en andra dos kan krävas för att uppnå ett gott skydd mot VOC [92], medan en annan studie utförd av företaget visade en minimal sänkning av neutraliserande aktivitet mot delta.

Covid-19-vaccinerna inducerar också brett reaktiva virus-specifika T-celler. Studier har visat att dessa kan känna igen och reagera mot alfa-, beta- och gammavarianterna [93]. T-cellerna är viktiga komponenter i immunförsvaret men deras exakta roll i skyddet mot covid-19 är ännu inte klarlagd. Det är viktigt att kontinuerligt följa upp varaktigheten av de neutraliserande immunsvaren mot VOC, särskilt hos de äldsta och sköraste patienterna, för att bestämma om och när en tredje dos behövs (se avsnitt 8).

### 6.5.2 Effektstudier

Effektstudier har visat på nedsatt vaccineffekt mot VOCs, vilket varierar beroende av vaccintyp och variant. Mest effektdata finns på alfa-, beta- och deltavarianterna, medan data på gammavarianten är mer begränsade. Generellt har vaccinerna visat sig fungera bra mot alfavarianten medan partiellt nedsatt skydd setts för delta- och betavarianterna. En tidig observationsstudie från England inkluderade drygt 19 000 personer med covid-19-infektion orsakad av antingen alfa- eller deltavarianten med symtom 21 dagar efter första dosen eller 14 dagar efter andra dosen, och som vaccinerats med endera Pfizers eller AstraZenecas vaccin. Efter två doser av Pfizers vaccin var effektiviteten 93,7 procent mot alfavarianten och 88,0 procent mot deltavarianten. För AstraZenecas vaccin var motsvarande 74,5 procent och 67 procent. Skyddseffekten efter en vaccindos var mycket lägre mot deltavarianten (30,7%) än mot alfavarianten (48,7%) för båda vaccinerna [94]. I en efterföljande studie i England med 14 000 fall, varav 166 personer lades in på sjukhus, utvärderades vaccineffektivitet mot covid-19-relaterad hospitalisering för delta- och alfavarianterna. För Pfizers vaccin var skyddet lika högt mot båda varianterna, efter en dos 94 procent och efter två doser 96 procent. Motsvarande för AstraZenecas vaccin var 75 respektive 92 procent [95].

I en skotsk studie av hela befolkningen (5,4 miljoner) fann man ett lägre vaccineffekttestimat mot covid-19-infektion orsakad av deltavarianten än i England. Efter två doser med Pfizer BioNTechs och med AstraZenecas vaccin var effekten 79 respektive 60 procent, [96]. I en förlängning av studien i Skottland utvärderades skyddseffekten av två doser med AstraZenecas och Pfizers vaccin mot död orsakad av deltavarianten. Effekttestimaten var 91 respektive 90 procent [97].

Liknande resultat för Pfizers vaccin och deltavarianten har rapporterats från Israel vad gäller skyddseffekten; Den kvarstod hög mot svår sjukdom (91,4%), sex månader efter andra dosen mot svår sjukdom, medan effekten mot mild infektion var betydligt lägre (39%) [98]. I beräkningen måste förutom deltavarianten hänsyn tas till ett potentiellt avklingade av vaccineffekten över tid (se avsnitt 8.1). Även studier av deltavarianten i USA bekräftar fynden med en kvarstående hög effektivitet mot svår infektion av mRNA-vaccinerna. Skyddet mot sjukhusinläggning var dock lägre hos äldre över 65 år jämfört med yngre, i en studie 79,8 procent kontra 95,1 procent

[99]. En studie av fullvaccinerade äldre och sköra patienter på särskilda boenden i USA visade att skyddseffekten av mRNA vacciner mot covid-19-infektion minskat signifikant från 74,7 till 53,1 procent i en jämförelse av perioden före (mars–maj 2021) och efter deltavarianten (juni–augusti 2021). Studien kunde inte skilja inverkan av delta från andra faktorer som potentiell avklingande av vaccin-inducerad immunitet [100].

I en jämförande studie av effektiviteten av mRNA-vacciner utförd av Mayo Clinic i USA observerades under juli 2021, då delta-varianten dominerade, att vaccineffekten mot infektion reducerades jämfört med tidigare månader då alfavarianten dominerade. Effekten var under juli månad lägre för Pfizers vaccin jämfört med Modernas (42% kontra 76%). Vaccineffekten mot covid-19-relaterad sjukhusinläggning kvarstod hög för båda vaccinerna [101]. Även en jämförande test-negativ fall-kontroll studie av vaccineffektivitet i Qatar visade en skillnad mellan mRNA-vaccinerna. Minst 14 dagar efter andra dosen var skyddet mot mild deltainfektion 51,9 procent för Pfizers vaccin vs 73,1 procent för Modernas vaccin, medan effekten mot svår, kritisk och dödlig covid-19 sjukdom var 93,4 procent respektive 96,1 procent. Trots att det var många genombrottsinfektioner, särskilt för Pfizers vaccin, var det få svåra infektioner hos vaccinerade individer. De låga effektestimaten mot deltainfektion kan även reflektera avklingande vaccineffekt då flera månader hade passerat efter andra dosen [102]. I en nyligen genomförd ”head-to-head-studie” jämfördes effektivitet av Pfizers och Modernas mRNA vaccin mot olika utfall av covid-19 infektion bland amerikanska veteraner (januari–maj 2021, dominans av alfavarianten). Absoluta risken för covid-19-infektion var låg i båda grupperna, men visade en lägre 24-veckors risk för covid-19 utfall med Modernas vaccin. Individer som fick Pfizers vaccin hade 27 procent högre risk för covid-19-infektion och 70 procent högre risk för sjukhusinläggning. Skillnaden i vaccineffekten kan bero av mRNA innehåll (100 µg Moderna vs 30 µg Pfizer), dosintervall (4 vs 3 veckor) eller andra faktorer som komposition av lipid-nanopartiklarna som används för transport av mRNA [103].

I en systematisk översikt och meta-analys av effektivitet av covid-19-vacciner mot deltavarianten bedömdes 17 studier. Resultaten av en poolad analys visade en vaccineffektivitet mot deltavarianten på 63,1 procent mot asymtomatisk covid-19 infektion, 75,7 pro-

cent mot symtomatisk infektion och 90,9 procent mot sjukhusinläggning. Jämfört med alfavarianten var effekten mot mild infektion reducerad med 10 till 20 procent, medan effekten mot svår infektion var helt bevarad [104].

Från Israel rapporterades under sommaren 2021 om ett ökande antal deltainfektioner hos fullvaccinerade personer med Pfizers vaccin och sjukhusinläggningar av vaccinerade äldre. Hälsomyndigheten i landet beslöt i juli 2021 att erbjuda alla över 60 år en tredje dos av Pfizers vaccin, ett boosterprogram som sedan utökades till alla åldrar (se avsnitt 8.2).

För Janssens endosvaccin har en real-world-studie i Sydafrika med nästan 480 000 hälso- och sjukvårdspersonal rapporterat en effektivitet mot deltavarianten på 71 procent mot sjukhusinläggning och upp till 96 procent mot död (opublicerade data. 9 augusti 2021). I en studie i USA visades att effekten av Janssens vaccin mot delta-relaterad sjukhusinläggning var signifikant lägre än för Modernas vaccin (60% respektive 95%) [105].

I en studie av medlemmar över tolv år i en hälsoorganisation i Oregon och Washington under en period då delta-varianten cirkulerade (juli–september 2021) visades att incidensen av SARS-CoV-2 infektion, besök på akutmottagningen och sjukhusinläggningar var minst två till tre gånger högre hos ovaccinerade jämfört med fullt vaccinerade individer. Bland sjukhusinläggningar som inträffade hos vaccinerade var majoriteten äldre över 65 år (72%) och med underliggande sjukdomar (89%), Motsvarande siffror för ovaccinerade var 33 procent respektive 63 procent. Mortaliteten var sju gånger högre hos ovaccinerade [106].

Vaccineffekten mot andra VOC än delta har rapporterats i ett antal vetenskapliga artiklar. Lägre skyddseffekt mot betavarianten än mot alfavarianten har demonstrerats för Novavax, Janssens och AstraZenecas vaccin i kliniska studier. I Janssens fas III-studie med endosregimen skilde sig vaccinets skyddseffekt mot moderat till svår covid-19-infektion i olika länder och var lägst, 64,0 procent, i Sydafrika (med dominans av betavarianten) jämfört med 72 procent i USA. Skyddet mot svår sjukdom var 81,7 procent och var liknande i alla länder [47]. I en fas II-studie i Sydafrika med Novavax vaccin var skyddseffekten 49,4 procent mot covid-19-infektion, där majoriteten av fall orsakades av betavarianten, jämfört med 89,7 procent i fas III-studien i UK [53]. I AstraZenecas fas II-studie i Sydafrika sågs

ingen vaccineffekt alls (10,4%) mot mild infektion orsakad av beta-varianten. Inga fall av svår sjukdom identifierades, varför effekten mot denna endpoint inte kunde utvärderas [107]. Resultaten gjorde att Sydafrika i februari 2021 valde att stoppa användningen av AstraZenecas vaccin. I en observationsstudie från Kanada som undersökte effekten av covid-19-vacciner mot VOC fann man att 14 dagar efter första dosen av AstraZenecas vaccin var skyddet 83 procent mot svår sjukdom orsakade av beta- och gammavarianterna och 48 procent mot symtomatisk infektion. Det var otillräckligt med data för utvärdering av en andra dos av AstraZenecas vaccin [108]. Data på effektivitet av Pfizers vaccin mot covid-19-infektion orsakad av beta- och alfavarianten undersöktes i Qatar. Efter två doser fann man en skyddseffekt på 75 procent mot beta-varianten och 89,5 procent mot alfavarianten, medan skyddet mot svår sjukdom var 97,5 procent oavsett variant [109].

### 6.5.3 Sammanfattning

Sammantaget visar studierna en partiell reduktion av neutraliserande antikropps nivåer och av skyddseffekten mot infektioner orsakade av beta- och deltavarianterna. Reduktionen är mer uttalad för AstraZenecas vaccin jämfört med Pfizers vaccin. För deltavarianten hade två doser av AstraZenecas vaccin en sämre skyddseffekt mot symtomatiska infektioner än två doser av Pfizers vaccin (67 kontra 88%). I jämförande studier av mRNA-vaccinerna noterades en högre effekt mot deltainfektion för Modernas vaccin. Generellt har visats att vaccinskyddet mot mild infektion och smittspridning är lägre för delta- än för alfavarianten och mer uttalat för AstraZenecas vaccin. Genombrottsinfektioner hos fullvaccinerade rapporteras vara mer frekvent förekommande med delta än alfavarianten. Det viktigaste är dock att vaccinskyddet mot delta-relaterad sjukhusinläggning och död vidmakt hålls på hög nivå för alla vaccinerna. Generellt är dock vaccineffekten lägre hos äldre över 65 än hos yngre personer. Skyddet efter en vaccindos är suboptimal mot deltavarianten, varför en tvådosregim bör prioriteras och maximeras så snart möjligt. Eftersom deltavarianten dök upp sommaren 2021, relativt sent i vaccinationsprogrammen, kan den reducerade skyddseffekten även till viss del bero på en avklingade vaccineffekt (se avsnitt 8.1). De olika estimaten av vaccin-

effekten mot deltainfektion som redovisats från olika länder kan bero på vilka dosintervall som använts mellan doserna, vid vilken tidpunkt efter andra dosen effekten uppmättes och skillnader i risken för exposition av smitta, graden av restriktioner och beteenden hos vaccinerade.

Ytterligare studier med olika covid-19-vacciner behövs för att bättre karakterisera effekten mot deltavarianten och andra VOC. Frågor som behöver belysas är immunsvaret och effekten mot beta- och deltavarianterna av en tredje vaccindos med samma eller annat vaccin (se avsnitt 8.2 och 8.5). Särskilt deltavarianten utgör en stor utmaning i nuläget och ett hot mot att uppnå kontroll över pandemin. Att reducera smittspridningen i världen genom att vaccinera så många som möjligt är essentiellt då det minskar möjligheten för nya virusvarianter att uppstå. Övervakningen och sekvensering av nya uppdykande SARS-CoV-2-varianter bör förstärkas globalt, inkluderande karakteristik av immunsvaret och virus vid genombrottsinfektioner hos vaccinerade personer.

## 7 Säkerhetsövervakning av covid-19-vacciner efter godkännande

Vid tiden för godkännande av covid-19-vaccinerna fanns säkerhetsdata från de kontrollerade och randomiserade fas III-studierna. Studierna omfattade mellan 20 000 och 40 000 försökspersoner och vanliga och mindre vanliga biverkningar kunde säkert dokumenteras, medan sällsynta biverkningar kan upptäckas först vid användning i större populationer. Uppföljningen i studierna var kort, omkring två månader, och långtidsdata är viktiga för att upptäcka eventuella sena allvarliga biverkningar. I RMP definierades de olika farmakovigilansaktiviteter som vaccintillverkarna ska genomföra, bl.a. studier för att belysa potentiella risker och händelser av särskilt intresse (*adverse events of special interest*, AESI) som observerats i kliniska utvecklingsprogrammet, vaccinsäkerhet hos särskilda riskgrupper som inte inkluderats i registreringsstudierna och långtidsdata på biverkningar. Efter godkännandet då vaccinerna används under verkliga förhållanden och i stora populationer bedriver EMA/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. Datakällor som används är information från regulatorer i hela världen, medicinsk litteratur, säkerhetsstudier och rapporter från sjukvården och patienter. EMA interagerar i övervakningen med ett flertal aktörer internationellt och inom EU såsom andra läkemedelsmyndigheter, hälsomyndigheter, vaccintillverkare och sjukvård. 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. Detaljerade analyser görs av rapporter om misstänkta vaccinbiverkningar för att snabbt klarlägga ett eventuellt samband. Om analysen konkluderar att det är en ny biverkning som orsakas av vaccinet inkluderas den i produktresumén och sjukvården och allmänheten informeras. En uppdaterad nytta-riskanalys görs också. EMA publicerar varje månad säkerhetsuppdateringar för covid-19-vaccinerna.

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. För att avgöra om en observerad säkerhetshändelse efter vaccination överstiger förväntad frekvens beräknas bakgrundsfrekvensen av händelsen i normalpopulationen, en så kallad *observed vs expected-analysis* (O/E-analys).

De sällsynta biverkningar av covid-19-vaccin som hittills identifierats har skilt sig i typ beroende av vaccinplattform. En klasseffekt har observerats för biverkningar relaterade till adenovirusvektorvaccinerna och en annan för mRNA-vaccinerna. Detta trots att vaccinerna inom sin klass skiljer sig mycket åt vad gäller tillverkning och formuleringar.

## 7.1 Sällsynta biverkningar associerade med adenovirusvektorvacciner

De sällsynta nya allvarliga biverkningar som identifierats för AstraZenecas och Janssens vektorvaccin är ovanliga blodproppar i kombination med låga blodplättar, kapillärläckage syndrom och Guillain-Barrés syndrom (GBS).

### 7.1.1 Ovanliga blodproppar i kombination med låga blodplättar

EMA:s säkerhetskommitté PRAC fick via biverkningsrapporter i Eudravigilance en säkerhetssignal om ovanliga blodproppar i kombination med låga blodplättar (trombocytopeni) hos personer som vaccinerats med AstraZenecas vaccin. PRAC:s utredning konkluderade den 7 april 2021 att tillståndet kallat TTS (*thrombosis with thrombocytopenia syndrome*) ska listas som en mycket sällsynt allvarlig biverkning i produktresumén för Vaxzevria [110]. PRAC bedömde att nyttan av vaccinet med prevention av de allvarliga följderna av covid-19 med sjukhusinläggning, intensivvård och död övervägde riskerna med denna sällsynta biverkning [111]. PRAC:s djupanalys omfattade 62 fall av venös sinustrombos i hjärnan och 24 fall av blodpropp i bukvenor, varav 18 dödliga, som rapporterats fram till den 22 mars 2021. Vid den tiden hade 25 miljoner personer i EU och UK fått vaccinet. De flesta TTS-fallen inträffade inom två veckor efter vaccination och sågs framför allt hos kvinnor under 60 år. TTS uppskattas förekomma hos 1 av 100 000 vaccinerade personer. Inga specifika riskfaktorer kunde identifieras. Mekanismen är oklar men det är sannolikt att vaccinet triggar ett immunsvaret som leder till en atypisk reaktion med antikroppar mot en faktor på blodplättarna. TTS liknar ett känt atypiskt tillstånd med trombocytopeni inducerat av heparin (HIT) [112]. Specifika mekanistiska studier pågår. Information ges i produktresumén om kliniska symtom tydande på TTS som individen och sjukvården ska uppmärksamma och vikten av snabb specialistbehandling betonas. PRAC har en noggrann övervakning av TTS för Vaxzevria och fram till den 27 juni 2021 hade 479 misstänkta fall rapporterats i EU, varav 100 med dödlig utgång. I Sverige hade fram till juli 2021 13 fall av TTS rapporterats till Läkemedelsverket, varav fyra hade avlidit.

PRAC:s säkerhetsuppdatering i september 2021 resulterade i att produktinformationen för Vaxzevria ändrades genom att texten om förekomst av TTS framför allt hos kvinnor under 60 år togs bort, då ingen tydlig obalans i ålder och kön längre kunde påvisas. I den fortsatta EMA-uppföljningen av TTS och i vetenskapliga publikationer visades att 43 procent av fallen var män och 37 procent av fallen inträffade hos personer över 60 år [113–115]. Analysen baserade på 1 503 TTS-fall som rapporterats globalt till 31 juli 2021 mot bakgrund av 592 miljoner givna doser av Vaxzevria.

Vid EMA:s säkerhetsgenomgång inkluderades endast data om TTS efter första vaccindosen. AstraZeneca har därefter gjort en global säkerhetsanalys av TTS efter andra dosen av Vaxzevria [116]. Man analyserade alla fall av TTS som rapporterades 14 dagar efter första och andra dosen fram till den 20 april 2021 genom att använda företagets globala säkerhetsdatabas. Man fann en liten extra risk efter första dosen på 8,1 fall per miljon doser, men ingen extra risk efter andra dosen. Risken efter andra dosen (2,3 fall per miljon doser) översteg inte naturlig bakgrundsfrekvens av TTS.

Efter rapporter om TTS också efter vaccination med Janssens vaccin i USA startade PRAC en utredning. Den 20 april 2021 konkluderade PRAC att ovanliga blodproppar i kombination med låga blodplättar ska listas i produktresumén som en sällsynt biverkning av vaccinet [117]. Analysen baserades på all tillgänglig evidens inkluderande åtta rapporter från USA om allvarliga fall av TTS efter vaccination, varav ett med dödlig utgång. Vid tiden hade sju miljoner personer fått Janssens vaccin i USA. PRAC noterade att fallen var mycket lika de som rapporterats för Vaxzeria. Fram till den 27 juni 2021 har 21 misstänkta fall av TTS efter vaccination med Janssens vaccin rapporterats till Eudravigilance, varav fyra med dödlig utgång.

Även för Janssens vaccin har PRAC i oktober 2021 uppdaterat produktresumén avseende TTS. Texten har ändrats vad gäller förekomst utifrån kön. Av fallen som rapporterats globalt fram till slutet av augusti 2021 var 73 procent under 60 år och av dessa var bara 44 procent kvinnor.

### *Kommentar*

Efter EMA:s bedömning i april 2021 av TTS som en mycket sällsynt allvarlig biverkning relaterad till AstraZenecas och Janssens vacciner och att biverkningen framför allt förekom hos yngre personer beslutade myndigheter i ett flertal EU-länder att adenovirusvektorvaccinerna skulle begränsas till äldre personer över 60 år. Ett fåtal EU-länder, bland dem Danmark och Norge, beslöt att helt avstå från fortsatt användning av vaccinerna i sina vaccinationsprogram. I Sverige avslutades distributionen och användningen av AstraZenecas vaccin den 23 juli 2021 när majoriteten av äldre över 65 år fullvaccinerats. Janssens vektorvaccin med sitt senare godkännande kom aldrig till användning i Sveriges vaccinationsprogram. I fler än hälften av medlemsländerna, inklusive Sverige, beslöts att yngre och medelålders personer som fått en första dos Vaxzevria skulle erbjudas mRNA-vaccin som andra dos.

#### **7.1.2 Kapillärläckagesyndrom**

PRAC beslutade den 11 juni 2021 att kapillärläckagesyndrom ska införas i produktresumén som en ny biverkning för Vaxzevria, tillsammans med en varningstext till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Vaccinet är kontraindicerat för personer som tidigare diagnosticerats med detta syndrom [118]. Detta efter att kommittén genomfört en djupanalys av sex fall av kapillärläckagesyndrom som rapporterats efter vaccination med Vaxzevria. De flesta fallen inträffade hos kvinnor inom fyra dagar efter vaccination. Tre av fallen hade en tidigare sjukhistoria med syndromet och en avled. Fram till den 27 maj 2021 när syndromet analyserades hade mer än 78 miljoner doser av Vaxzevria givits i EU och UK. Kapillärläckagesyndrom är ett mycket sällsynt tillstånd, i vissa fall med fatal utgång, som orsakar vätskeläckage från de små blodkärlen (kapillärerna), resulterande i svullnad (ödem) av armar och ben, lågt blodtryck, förtjockning av blodet och låga blodnivåer av äggviteämnet albumin. Tillståndet kräver akut specialistbehandling. Studier pågår för att undersöka mekanismen bakom utvecklingen av syndromet efter vaccination.

PRAC beslutade den 9 juli 2021 att kapillärläckagesyndrom ska införas i produktresumén för Janssens vaccin som en ny biverkning tillsammans med en varningstext till hälso- och sjukvårdspersonal

och patienter. Vaccinet är kontraindicerat för personer som tidigare diagnostiserats med detta syndrom [119]. Kommittén analyserade tre fall av syndromet som rapporterats inom två dagar efter vaccination med Janssens vaccin. Ett av fallen hade kapillärläckagesyndrom i sjukhistorien och två av fallen hade dödlig utgång. Fram till den 21 juni hade mer än 18 miljoner doser av Janssens vaccin givits i världen.

### 7.1.3 Guillain-Barrés syndrom (GBS)

GBS är en händelse av särskilt intresse (AESI) för alla covid-19-vaccin med krav på specialövervakning. GBS är ett sällsynt immunmedierat tillstånd som orsakar nervinflammation och kan ge smärta, domningar, muskelsvaghet och i mer allvarliga fall, förlamningar. Syndromet ses ofta efter virus- eller bakterieinfektioner. Efter en säkerhetssignal om GBS efter vaccination med Vaxzevria granskade PRAC all tillgänglig evidens inkluderande fall rapporterade till Eudravigilance och data från den medicinska litteraturen. Fram till den 27 juni 2021 hade totalt 227 fall av GBS rapporterats i Eudravigilance för Vaxzevria mot bakgrund av 51,4 miljoner doser givna i EU. Rapporterade fall rörde misstänkt biverkning och orsaksambandet med vaccinet är oklart. Den 9 juli 2021 angav PRAC att ett möjligt samband med vaccinet inte kunde konfirmeras, men inte heller uteslutas. Med tanke på allvarlighetsgraden av detta sällsynta tillstånd rekommenderade PRAC att en varningstext om GBS införs i produktresumén för att uppmärksamma hälso- och sjukvårdspersonal om den potentiella risken [120].

Även för Janssens vaccin har PRAC analyserat fall av GBS efter vaccination. Totalt hade 15 fall av GBS rapporterats till Eudravigilance fram till den 27 juni 2021 mot bakgrund av 7 miljoner vaccindoser givna i EU. PRAC bedömde totalt 108 fall av GBS rapporterade i världen fram till den 30 juni när 21 miljoner personer fått vaccinet i världen. Den 11 augusti beslöt PRAC att införa GBS som en mycket sällsynt biverkning i produktresumén för Janssens vaccin [121].

Samtidigt hade FDA analyserat 100 preliminära fall av GBS som rapporterats kopplade till Janssens vaccin efter att 12,8 miljoner doser administrerats i USA. Av fallen var 95 allvarliga och krävde sjukhus-

vård, varav ett var dödligt. De flesta fallen av GBS inträffade hos män över 50 år och inom 42 dagar efter vaccination. Frekvensen uppskattades till 7,8 GBS fall per 1 miljon vaccindoser. Enligt FDA tyder data på en association med vaccinet, men data är otillräckliga för att fastslå ett orsakssamband. Nyttar-riskbalansen med Janssens vaccin är oförändrat positiv. En varningstext för GBS inkluderades i faktabladet till sjukvården i USA och till de som ska vaccineras med Janssens vaccin enligt FDA:s beslut den 13 juli 2021 [122]. I en senare publikation utvärderades rapporter av GBS som inkommit till ett passivt biverkningssystem i USA (VAERS) efter vaccination med Janssens vaccin under perioden februari till juli 2021. Med över 13 miljoner vaccindoser givna av Janssens vaccin fann man en frekvens av 1 fall av GBS per 100 000 doser, vilket utgör en liten men statistisk signifikant säkerhetsrisk [123].

## 7.2 Sällsynta biverkningar associerade med mRNA-vacciner

De sällsynta biverkningar som rapporterats för Pfizer BioNTechs och Modernas mRNA-vaccin är allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner), myokardit (inflammation av hjärtmuskeln) och perikardit (inflammation av hjärtsäcken).

### 7.2.1 Anafylaktiska reaktioner

Allvarlig överkänslighetsreaktion (anafylaxi) är en känd biverkning och finns med i RMP som en viktig identifierad risk för mRNA-vaccinerna. Reaktionen har varit föremål för särskild säkerhetsövervakning. Anafylaxi utan känd frekvens finns redan med i biverkningsavsnittet i produktinformationen för båda vaccinerna samt instruktioner till hälso- och sjukvårdspersonal om akut hantering, behandling och råd om att vaccinerade ska observeras 15 minuter efter vaccination. För Pfizer/BioNTechs vaccin har man i USA estimerat frekvensen av anafylaxi till omkring 11 fall per miljon vaccindoser [124] och för Modernas vaccin 2,5 fall per miljon doser [125]. En uppdaterad analys av anafylaxi efter att miljontals doser av Pfizers vaccin givits visade ett lägre estimat på 4,7 fall per 1 miljon doser [126]. Riskfaktorer för de sällsynta anafylaktiska reaktionerna associerade med mRNA-vacciner innefattar kvinnligt kön och personer med tidigare

anamnes på allergiska eller anafylaktiska reaktioner. I EU har man ännu inte kunna estimerat frekvensen för anafylaxi efter vaccination med mRNA-vaccin. Enligt Läkemedelsverket har fram till juli 2021 100 fall av misstänkt anafylaktisk reaktion efter vaccination med mRNA-vaccin rapporterats i Sverige. Mekanismen bakom den sällsynta allergiska reaktionen för mRNA-vacciner är okänd, men kan möjligen vara associerad med polyetylenglykol (PEG) som är en komponent i lipid-nanopartikeln [127].

### 7.2.2 Myokardit och perikardit

PRAC har haft en kontinuerlig övervakning av fall av myokardit och perikardit efter en rapport från Israel om sådana fall kopplade till Pfizers vaccin. PRAC beslöt den 7 juli 2021 att myokardit och perikardit ska listas som nya sällsynta biverkningar i produktinformationen för Pfizers Comirnaty och Modernas Spikevax, tillsammans med en varningstext för att uppmärksamma hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om dessa tillstånd och symtombilden [128]. Beslutet togs efter en djupanalys av 145 fall av myokardit och 138 fall av perikardit som rapporterats i EU efter vaccination med Comirnaty och 19 fall av myokardit och 19 fall av perikardit efter vaccination med Spikevax. Detta mot bakgrund av att omkring 177 miljoner doser av Comirnaty och 20 miljoner doser av Spikevax givits i EU. Fallen inträffade i regel inom 14 dagar efter vaccination, oftast efter andra dosen, och hos yngre vuxna män med högst incidens bland 16–24-åringar. De flesta fallen var milda och förbättrades efter ett par dagars vila eller behandling. Fem fall hade dödlig utgång, vilka inträffade hos äldre personer och personer med underliggande sjukdomar. Symtombild vid myokardit och perikardit efter vaccination överensstämmer med typiskt förlopp av dessa tillstånd associerade med andra infektioner. Fallen hade ett okomplicerat förlopp på kort sikt men långtidsprognosen är fortfarande oklar. Longitudinella studier av patienter med myokardit efter covid-19-vaccin är viktiga för att bättre förstå långtidsrisker. Mekanismen för uppkomst av dessa tillstånd efter mRNA-vaccination är oklar och föremål för särskilda studier.

Publicerade säkerhetsstudier i Israel och USA har rapporterat fall av akut myokardit efter vaccination med mRNA-vaccin, särskilt efter

andra dosen och bland unga män [129, 130]. I Norge och UK har man mot bakgrund av fynden med myokardit rekommenderat att tonåringar och barn 12–15 år tills vidare ska vaccineras med endast en dos av mRNA-vaccin. UK rekommenderar sedan november 2021 en andra dos mRNA vaccin tre månader efter första dosen.

Samtidigt har man i studier visat att risken för myokardit är högre efter naturlig covid-19-infektion [131].

En preliminär analys av data från en nordisk registerstudie (opublicerad) tyder på en högre risk för myokardit efter vaccination med två doser av Modernas vaccin än med två doser av Pfizers mRNA-vaccin, varför hälsomyndigheterna i Sverige, Finland och Danmark den 6 oktober 2021 beslöt att pausa Modernas vaccin för personer födda 1991 och senare fram till 1 december [132]. De preliminära analyserna har delgivits EMA för fortsatt utredning inom det europeiska systemet.

Även i Kanada har liknande fynd rapporterats med en högre frekvens av myokardit associerad med andra dosen av Modernas vaccin jämfört med Pfizers vaccin [133].

### 7.3 Andra biverkningar

Utöver de sällsynta allvarliga biverkningarna ovan finns det några nya biverkningar i den månadsvisa säkerhetsuppföljningen som PRAC bedömt ska införas i produktresuméerna för mRNA-vaccinerna (fram till 11 november 2021). För Pfizers vaccin har följande biverkningar lagts till: diarré (mycket vanlig), kräkningar (vanlig) och allergiska reaktioner i form av hudutslag och klåda (ovanliga), nässelutslag (sällsynt), angioödem (sällsynt), erytema multiforme (röda fläckar på huden) (okänd frekvens), parestesi (krypningar i huden) och hypoestesi (minskad känslighet i huden). Lokal svullnad i ansiktet hos personer med kosmetiska hudfyllnader rapporterades redan i fas III-studien, men i mycket låg frekvens. Efter godkännandet har mer evidens samlats tillsammans med information från medicinsk litteratur, varför PRAC beslutat att inkludera denna biverkning i produktresumén för Pfizers vaccin.

Även för Modernas vaccin har diarré och erytema multiforme inkluderats som nya biverkningar. En biverkning som lagts till i



produktresumén, men som fortfarande är under utredning av PRAC för Modernas vaccin är sena hudreaktioner på injektionsstället [134].

För AstraZenecas vaccin har ett autoimmunt tillstånd med låga blodplättar så kallad immunologisk trombocytopeni (ITP) (okänd frekvens) lagts till som biverkan. I en analys fram till 30 september 2021 av ett sällsynt allvarligt tillstånd, CVST (cerebral venös sinus-trombos) utan låga blodplättar, identifierade PRAC 458 fall som rapporterats globalt efter vaccination med Vaxzevria, varav 33 fall efter andra dosen. PRAC beslöt att lägga till CVST (okänd frekvens) som en biverkning i produktresumén tillsammans med en varningstext [135].

För Janssens vaccin har produktresumén uppdaterats med följande biverkningar: ITP (okänd frekvens), djup ventrombos (sällsynt), transversell myelit (inflammation i delar av ryggmärgen) (okänd frekvens), parestesi (ovanlig), hypoestesi (sällsynt), tinnitus (sällsynt), yrsel (ovanlig), svullna lymfkörtlar (sällsynt), diarré (ovanlig) och kräkningar (sällsynt) [136].

## 7.4 Rapporterade biverkningar i Sverige

Merparten av biverkningsrapporterna för de covid-19-vacciner som används i Sverige och som inkommit till Läkemedelsverket handlar om förväntade milda lokala symtom vid injektionsstället och allmänna reaktioner som uppkommer när immunförsvaret aktiveras. Till och med 29 november 2021 hade 86 139 rapporter om misstänkta biverkningar inkommit och registrerats, varav 7 877 bedömts som allvarliga [137]. Med tanke på att över 84 procent av befolkningen (drygt 7,3 miljoner) har fått minst en vaccindos är förekomsten av allvarliga biverkningar mycket låg.

## 7.5 Observationsstudie av biverkningar

En stor observationsstudie (*real-world study*) i UK undersökte säkerhetsprofilen för Pfizer/BioNTechs och AstraZenecas vaccin hos över 620 000 personer som använde en etablerad covidsymtom-app för självrapportering av systemiska och lokala biverkningar inom åtta dagar efter en eller två vaccindoser [138]. Studien gjordes mellan den 8 december 2020 och den 10 mars 2021. Lokala reaktioner rap-

porterades av 66 procent av deltagare och systemiska biverkningar, framför allt huvudvärk och trötthet, av 25 procent. Efter den första Pfizerdosen rapporterade 13,5 procent biverkningar jämfört med 22 procent efter andra och 33,7 procent efter den första Astra-Zeneca-dosen. Biverkningar var i regel milda, kortlivade och kända sedan tidigare. Notabelt är att lokala och systemiska biverkningar var mycket mindre vanliga i denna studie i befolkningen än vad som rapporterades i fas III-studierna. Kvinnor och personer yngre än 55 år rapporterade biverkningar i högre utsträckning och de som tidigare genomgått naturlig infektion hade tre gånger högre frekvens av biverkningar. Båda vaccinerna minskade risken för infektion från 12 dagar efter första dosen. Studien ger värdefull information till hälso- och sjukvårdspersonal och till allmänheten om vaccinbiverkningar i verkliga livet.

## **8 Forskning och utveckling och nästa generation av covid-19-vacciner**

Vaccintillverkarna för de villkorligt godkända vaccinerna har ett digert forsknings- och utvecklingsprogram baserat på respektive riskhanteringsplan och de åtaganden som finns i förköpsavtalen med EU-kommissionen. De viktigaste frågorna att belysa är långtids-säkerhet och varaktighet av vaccinets skyddseffekt och immunsvaret för att bestämma om och när påfyllnadsdoser behövs, samt möjligheten att uppdatera vaccinen för att hantera mutationer och de varianter som förekommer. Ett flertal specifika studier pågår för att undersöka immunsvaret och vaccineffekt i grupper som inte inkluderades i fas III-studierna, såsom barn, gravida och ammande kvinnor, immunsupprimerade patienter, patienter med autoimmuna tillstånd och sköra patienter med instabila grundläggande sjukdomar. Stora säkerhetsstudier efter godkännandet pågår för att belysa potentiella risker som anafylaktiska reaktioner och VAERD. För adenovirusvektorvacciner ska också risker för venös tromboembolism och immun-medierade neurologiska tillstånd adresseras. Nedan beskrivs de mest angelägna forskningsområdena rörande covid-19-vacciner.

## 8.1 Duration av effekt och immunsvär

Den stora frågan är hur länge vaccinskyddet varar även om tidigare erfarenheter av vacciner talar starkt för behovet av en boosterdos. Efter naturlig infektion har data visat skydd mot återinfektion under minst 9 till 12 månader, men kortare mot deltavarianten (6–8 månader). Dessa fynd stöds av att immunsvär är detekterbara 8 till 10 månader efter infektion. Covid-19-vaccinerna inducerar i regel högre antikropps nivåer än en naturlig infektion, men har i en studie visats sjunka snabbare över tid (40% per månad kontra 5% hos tidigare infekterade) [139]. Det bredare immunsvaret (mot fler antigen än bara spike) efter naturlig infektion kan även ha betydelse för skyddets varaktighet. Emellertid finns det andra faktorer som minnes-B- och -T-celler som också påverkar duration av skydd både efter naturlig och vaccininducerad immunitet. Duration av vaccinskydd påverkas också av cirkulerande virusvarianter med partiell reduktion av effekten.

I villkoren för godkännandet av covid-19-vacciner ingår att vaccintillverkarna till EMA ska rapportera varaktighet av immunsvär och skyddseffekt i fas III-studierna. Studierna ska pågå i två år men följs och rapporteras kontinuerligt.

Pfizer/BioNTech var det första företaget att rapportera sex månaders säkerhets- och effektdata från uppföljningen av fas III-studien med över 44 000 deltagare. Inga nya säkerhetssignaler identifierades. Inga fall av myokardit rapporterades. Resultaten visade att skyddseffekten mot symptomatisk covid-19-infektion tenderade att gradvis sjunka till sex månader efter andra dosen, från 96 till 84 procent. Det höga skyddet mot svår sjukdom kvarstod. Viktigt att påpeka är att under denna uppföljning var cirkulationen av virusvarianter låg [140]. Från Israel rapporteras att (opublicerade) observationsdata indikerar att effektiviteten av Pfizers vaccin mot mild infektion sjönk 30 procent och mot svår sjukdom från 97 procent i januari 2021 till 81 procent under en sexmånadersperiod då deltavarianten började cirkulera. I en annan studie från Israel påvisades en korrelation mellan genombrottsinfektioner och tidpunkt för vaccination med en ökad risk för de som fått två doser av Pfizers vaccin tidigt (januari–februari 2021) jämfört med de som fick vaccinet senare (mars–april 2021). Data indikerade också en reduktion av skyddet mot allvarliga covid-19-infektioner som en funktion av tid från vaccination, vilket indikerar avtagande immunitet efter minst fem månader [141, 142]. En upp-

följningsstudie av immunsvaret hos sjukvårdspersonal i Israel sex månader efter andra dosen av Pfizers vaccin visade att neutraliserande antikropps nivåer sjönk signifikant med tiden och mer uttalat hos äldre över 65 år och immunsupprimerade personer [143]. I en djupanalys av immunsvaret på två doser BNT162b2 har forskare i USA nu publicerat en uppföljning av immunsvaret upp till sex månader efter andra dosen hos 46 deltagare. Data visade att neutraliserande antikropps nivåer mot originalvirus och mot virusvarianter (beta, delta, gamma och mu) minskade upp till 7-falt mellan dag 42 och dag 210. Omkring 50 procent av deltagare saknade detekterbara nivåer av antikroppar mot virusvarianterna vid sex månader. Halveringstiden för neutraliserande antikroppar i en beräkningsmodell var 81 dagar för Pfizers vaccin att jämföra med 68 dagar för Modernas vaccin och 150 dagar efter naturlig infektion. Även T-cells svaret nedreglerades signifikant över tid till sex månader. Dessa data indikerar ett behov av en tredje dos för att öka immunsvaret [144]. I en annan studie visades att Pfizers vaccin inducerar en stark B-cell immunitet med spike-specifika minnes B-celler som kvarstod i blodet sex månader efter primärvaccination [145]. I ytterligare en studie visades att mRNA-vaccinerna inducerar varaktiga spike-specifika och RBD-specifika minnes-B-celler, inkluderande minnes-B-celler som korsreagerar mot alfa-, beta- och delta RBDs upp till sex månader. Frekvensen av minnes B-celler och T-cells svar fortsatte att öka från tre till sex månader, medan neutraliserande antikropps nivåer sjönk över tid. Det immunologiska minnet genererade ett effektivt anamnestic svar mot VOC vid antigen re-exposition. Dessa varaktiga minnesceller kan sannolikt mediera fortsatt skydd mot allvarlig sjukdom hos vaccinerade individer trots gradvis reduktion av antikroppar [146].

I en stor retrospektiv sexmånaders studie i USA utvärderades varaktighet av effektivitet av Pfizers vaccin hos över tre miljoner personer. Man fann att skyddet mot covid-19-infektion sjönk från 88 procent under första månaden till 47 procent efter 5 månader. Effekten mot sjukhusinläggning kvarstod dock hög (88%) under hela perioden. För deltavarianten sjönk effekten mot infektion från 93 procent till 53 procent efter 4 månader, medan skyddet mot sjukhusinläggning vidmakthölls på 93 procent. Dessa data tyder på att det är avklingande vaccineffekt snarare än deltavarianten som huvudsakligen ligger bakom reduktionen av skyddet över tid, vilket talar för nyttan av en påfyllnadsdos [147]. Även i en test-negativ studie i

Qatar med nära en miljon personer fann man sjunkande effekt av Pfizers vaccin mot covid-19-infektion från 77 procent första månaden till 20 procent vid sex månader, medan skyddet mot sjukhusinläggning kvarstod på 96 procent under hela studieperioden [148].

Även Moderna har rapporterat data från mer än fem månaders uppföljning av mRNA-1273 vaccinetts säkerhet och effekt i den blindade delen av fas III-studien. Inga säkerhetsproblem identifierades över tid. Skyddseffekten mot symtomatisk covid-19-infektion var i stort identisk 5,3 månader efter andra dosen, 93 procent, jämfört med den som tidigare rapporterats 14 dagar efter vaccinationstillfället på 94 procent. Skyddet mot svår sjukdom var 98,3 procent. Vaccineffekten mot asymtomatisk infektion med start 14 dagar efter andra dosen var 63 procent. Viktigt att påpeka är att under denna uppföljning var cirkulationen av virusvarianter låg (149). I en uppföljning under den öppna delen av fas III studien med fokus på perioden juli–augusti 2021 då deltavarianten ökade fann man att personer som vaccinerats med mRNA-1273 tidigt (median 13 månader efter första dosen) hade högre incidens av covid-infektion och svår sjukdom än placebogruppen som vaccinerats senare (median 8 månader efter första dosen). Deltagare som vaccinerats senare hade 36 procent lägre risk att erfaras en genombrottsinfektion [150]. Företaget har också utvärderat varaktighet av neutraliserande antikroppsvar för upp till sex månader hos 33 deltagare i en uppföljning av en fas I-studie. Antikropps nivåerna sjönk något med tiden, men var detekterbara hos alla deltagare sex månader efter andra dosen. Nivåerna var lägre hos de äldre åldersgrupperna jämfört med yngre deltagare [151]. Ytterligare en studie undersökte varaktighet av antikroppsvar upp till sju månader efter andra dosen mot sex olika virusvarianter inkluderande deltavarianten hos 24 personer med flera olika testmetoder för neutraliserande och bindande antikroppar. Efter första mRNA-1273-dosen hade få individer ett kors-neutraliserande svar, men efter andra dosen hade alla påvisbart immunsvaret mot samtliga varianter. Antikropps svaret mot varianterna sjönk succesivt över tid men kvarstod i låga nivåer sex månader efter grundvaccinationen. Lägst immunsvaret noterades för betavarianten [152].

En test-negativ studie i UK estimerade varaktighet av skyddseffekt mot symtomatisk covid-19 av AstraZenecas och Pfizers vaccin under perioden 8 december 2020 till 20 augusti 2021. Fram till maj dominerade alfavarianten därefter deltavarianten. Skyddseffekten mot

infektion av deltavarianten var lägre för AstraZenecas än Pfizers vaccin, men för båda vaccinerorna började effekten avta efter 10 veckor och nådde endast 47 procent för AstraZenecas och 70 procent för Pfizers vaccin vid minst 20 veckor efter andra dosen., Effekten mot hospitalisering kvarstod på 93 procent för Pfizers vaccin men för AstraZenecas vaccin sjönk den till 77 procent vid 20 veckor. Effekten sjönk mer för äldre över 65 år med underliggande sjukdomar [153].

Janssen har rapporterat data på varaktighet av antikroppssvar och cellulära immunsvaret upp till åtta månader efter en dos av Ad26.COV2.S-vaccin och upp till sex månader efter två vaccindoser hos totalt 20 deltagare i en fas I/II-studie. Neutraliserande antikropps-nivåer och T-cellsvaren var relativt stabila med minimal reduktion under observationstiden. Bredden på neutraliserande antikroppar ökade med tiden inkluderande mot VOC, vilket kan tyda på en successiv utmognad av B-cells svaret utan en påfyllnadsdos [154].

En stor nationell registerstudie i USA undersökte duration av vaccineffekten mot SARS-CoV-2 infektion och död bland 780 225 amerikanska veteraner (498 000 fullvaccinerade och 282 000 ovaccinerade) under perioden februari–oktober 2021. Skyddseffekten mot infektion sjönk från 86,4 procent en månad efter andra dosen till 13,1 procent efter ytterligare sju månader för Janssens vaccin, från 86,9 till 43,3 procent för Pfizers vaccin och från 89,2 till 58 procent för Modernas vaccin. Minskningen avspeglades i ett ökande antal genombrottsinfektioner. Risken för infektioner ökade markant från juli till oktober samtidigt med uppdykande och dominans av deltavarianten framför allt hos ovaccinerade, men även hos vaccinerade veteraner. Vaccinerna skyddade fortfarande mot död under juli–oktober men skiljde sig beroende av vaccin och åldersgrupp. Vaccineffekten mot död hos de yngre än 65 år var 73,0 procent för Janssens, 81,5 procent för Modernas och 84,3 procent för Pfizers vaccin. Motsvarande siffror hos de över 65 år var 52,2, 75,5 respektive 70,1 procent Studien visar att skyddseffekten av vaccinerorna mot infektion sjönk kraftigt på åtta månader och särskilt då för Janssens vaccin. Skyddet mot död kvarstod dock på en hög nivå. Risken för infektion och död och infektion var betydligt högre hos ovaccinerade [155].

Även en omfattande retrospektiv svensk kohortstudie har undersökt duration av effektiviteten av covid-19-vaccination mot symptomatisk infektion, sjukhusinläggning och död för upp till nio måna-

der med utnyttjande av nationella register. Effekten av Pfizers vaccin mot infektion avtog successivt från 92 procent en månad efter andra dosen till 47 procent vid 4 månader och från sju månader var ingen effekt påvisbar. För Modernas vaccin avtog effekten något långsammare och var 71 procent vid 4 månader och 59 procent vid 6 månader, medan skyddet för AstraZenecas vaccin generellt var lägre och försvann redan efter fyra månader. För allvarlig sjukdom och död avtog effekten från 89 procent till 74 procent vid 4–6 månader. Vaccineffektiviteten var lägre och avklingade snabbare bland män och äldre individer [156].

## 8.2 Boosterstudier

Behovet av en tredje dos för att förstärka och upprätthålla skyddande immunitet och för att kontrollera nya virusvarianter är ett angeläget ämne mot bakgrund av att flera nya studier visat att vaccinnens skyddseffekt klingar av och genombrottsinfektioner ökar över tid. Pfizer var först med en ansökan om en tredje dos till regulatoriska myndigheter. Både FDA (den 22 september 2021) och EMA (den 4 oktober 2021) har godkänt en påfyllnadsdos (heldos 30  $\mu\text{g}$ ) att administreras till vuxna över 18 år minst 6 månader efter andra dosen [157–159]. Underlaget till regulatoriska myndigheter utgjordes av en klinisk studie inkluderande 306 friska vuxna (18–55 år) och 12 personer över 65 år där man visade att en påfyllnadsdos efter fem till åtta månader gav en 3,3-faldig ökning av neutraliserande antikropps nivåer jämfört med nivåerna efter andra dosen och därmed uppfylldes de pre-specifierade non-inferiority-kriterierna. Inga säkerhetsproblem identifierades, men studien var för liten för att upptäcka mer ovanliga och sällsynta biverkningar. EMA kommer att löpande övervaka säkerhet och effekt. Användningen av påfyllnadsdosen kommer i EU att följa officiella rekommendationer på nationell nivå.

I Sverige rekommenderade Folkhälsomyndigheten i ett första steg den 28 september 2021 att personer i särskilda boendeformer för äldre (SÄBO), individer med hemtjänst och hemsjukvård och alla personer över 80 år ska erbjudas en påfyllnadsdos mot covid-19 minst sex månader efter andra dosen. Den 27 oktober utökades rekommendationen i ett andra steg till alla som är 65–79 år samt omsorgspersonal och den 24 november i ett tredje steg till alla i åldrarna 18–64 år

i en särskild prioritetsordning. Många EU-länder har efter godkännandet initialt rekommenderat en boosterdos till vissa äldre åldersgrupper och olika riskpopulationer följt av en utökning till alla vuxna över 18 år.

Pfizer meddelade i en pressrelease den 21 oktober resultaten från en randomiserad kontrollerad fas III-studie med mer än 10 000 deltagare över 16 år (23% över 65 år) som randomiserades 1:1 till en boosterdos eller placebo i median 11 månader efter andra vaccindosen. Relativa vaccineffekten baserat på fem covid-19 fall i boostergruppen och 109 fall i placebogruppen var 96,5 procent, detta under en period när deltavarianten var prevalent. Säkerhetsprofilen var godartad [160]. Data ska skickas in till regulatoriska myndigheter inom kort.

Flera boosterstudier har publicerats. I en liten studie undersöktes neutraliserande antikropps nivåer mot originalvirus, beta- och deltavarianterna efter en boosterdos av Pfizers vaccin till 11 personer 18–55 år och 12 personer 65–85 år. Man fann att en månad efter den tredje dosen ökade antikropps nivåerna signifikant (5–20-falt) jämfört med nivåerna efter andra dosen [161]. Israel som redan den 30 juli 2021 rekommenderade en tredje dos av Pfizers vaccin till alla äldre över 60 år som fått andra dosen minst 5 månader tidigare har nyligen publicerat effektdata från en stor observationsstudie omfattande över en miljon individer över 60 år. Minst 12 dagar efter booster dosen var frekvensen av mild covid-19-infektion 11 gånger lägre i boostergruppen jämfört med en grupp som inte fick en påfyllnadsdos och frekvensen allvarlig sjukdom var 19,5 gånger lägre [162]. Uppföljningstiden i studien är ännu kort, endast två månader. I ytterligare en stor observationsstudie i Israel, som ägde rum från juli till september 2021, utvärderades effektiviteten av en tredje dos av Pfizers vaccin mot svår sjukdom. Det visades att en boosterdos efter fem månader var 92 procent mer effektiv i att reducera svåra covid-relaterade utfall än två doser av samma vaccin. Uppföljningen var kort, median 13 dagar [163]. I en annan retrospektiv studie från Israel analyserade över 16 000 infektioner för virusmängd i prover från primär-, boostervaccinerade och ovaccinerade individer under en period med deltadominans. Reduktion av virusmängden sågs initialt efter primärvaccinationen men effekten klingade av efter två månader och försvann efter sex månader. Den tredje dosen visades återställa effekten och virusmängden var 5-falt lägre vid genom-



brottsinfektioner hos vaccinerade jämfört med ovaccinerade. Dessa data tyder på att en påfyllnadsdos kan minska smittsamheten av genombrottsinfektioner hos vaccinerade [164].

Israel har sedan juli utökat sitt boosterprogram till att omfatta hela befolkningen. Efter införande av en tredje dos av Pfizers vaccin har smittspridningen och antalet covid-19 fall minskat substantiellt. Representativiteten av data är oklar då Israel använde ett tre veckors intervall mellan första och andra vaccindosen, medan många andra länder använde ett längre intervall (6–12 veckor), vilket kan ha betydelse för duration av vaccinskyddet.

I UK, som i september 2021 introducerade ett boosterprogram riktade till individer över 50 år och riskgrupper, genomfördes en test-negativ fall-kontrollstudie för att utvärdera effektivitet mot symptomatisk covid-19-infektion av en påfyllnadsdos av Pfizers vaccin. Den relativa effekten av booster dosen uppmätt 14 dagar efter tredje dosen jämfört med individer som bara fått en primärvaccination (uppmätt minst 140 dagar efter andra dosen) med AstraZenecas vaccin eller med Pfizers vaccin var 87,4 respektive 84,4 procent. Absolut skyddseffekt av booster dosen jämfört med ovaccinerade var 93,1 procent respektive 94,0 procent. Studien demonstrerade ett signifikant ökat skydd mot symptomatisk infektion av påfyllnadsdosen med Pfizers vaccin hos individer över 50 år, oavsett vilket vaccin som använts för primärvaccination [165]. Uppföljningen var kort och långtidsdata inväntas.

I en amerikansk modelleringsstudie undersöktes nyttan av en påfyllnadsdos hos yngre individer och effekten på smittspridning minst tre månader efter andra dosen. Data indikerade att en bred implementering av en tredje dos i befolkningen substantiellt skulle minska transmissionen av SARS-CoV-2, vilket skulle reducera infektion av ovaccinerade individer och genombrottsinfektioner hos vaccinerade individer [166].

EMA godkände den 25 oktober 2021 Modernas vaccin i halv dos (50  $\mu\text{g}$ ) att användas som en booster dos (tredje dos) minst sex månader efter andra dosen till personer över 18 år [157]. US FDA godkände indikationen den 20 oktober 2021 för samma grupper som för Pfizers vaccin [167]. Underlaget utgjordes av en pågående fas II-studie där 171 deltagare över 18 år fick en booster dos (50  $\mu\text{g}$ ) av Modernas vaccin minst sex månader efter andra dosen. Neutraliserande antikroppssvar en månad efter tredje dosen jämfördes med immunsvaret

efter andra dosen hos 1 055 deltagare i en annan studie. Neutraliserande antikroppssvaret var högre i boostergruppen och uppfyllde kriteriet för non-inferiority. Inga säkerhetsproblem identifierades med den tredje dosen.

FDA godkände den 20 oktober 2021 även Janssens vaccin för en påfyllnadsdos minst två månader efter första dosen till personer över 18 år [168]. EMA utvärderar sedan 22 november 2021 en ansökan om användning av en boosterdos med Janssens vaccin. Data till stöd för en andra dos av Janssens vaccin härrör från fas III studien i USA inkluderande 30 000 deltagare som utvärderade en två-dosregim (dag 0 och dag 56). Vaccineffekten mot moderat till svår covid-19 efter andra dosen var 94 procent, vilket kan jämföras med 71 procent efter en singeldos (opublicerade data). Antikropps nivåerna ökade 4-falt efter en andra dos given 56 dagar efter första dosen och 12-falt om andra dosen gavs efter sex månader.

Resultat av en tredje dos av AstraZenecas vaccin given 44 till 45 veckor efter andra dosen till 90 deltagare (medianålder 37 år) i tidigare kliniska studier har publicerats. Den tredje dosen var väl tolererad och visades inducera signifikant högre neutraliserande antikropps nivåer och ökad aktivitet mot alfa-, beta- och deltavarianterna jämfört med den andra dosen. T-cellssvaret ökade till samma nivå som efter andra dosen. Man fann ingen evidens för att antivektorimmunitet påverkade immunsvaret. Uppföljningen var kort (28 dagar) och data sex månader efter tredje dosen inväntas [169].

Novavax har informerat att en tredje dos efter sex månader var väl tolererad och inducerade en 4-faldig stegring av neutraliserande antikroppar mot ursprungsvirus jämfört med immunsvaret efter den andra dosen. Hos 60–84-åringar ökade immunsvaret 5-falt. Samtidigt ökade neutraliserande aktiviteten mot alfa-, beta- och deltavarianterna 6-falt [170].

För immunsupprimerade populationer där flera små studier visat att vissa grupper inte svarar på två vaccindoser har man undersökt effekten av en tredje dos som tilläggsdos till grundschema. I USA har rapporterats att fullvaccinerade immunsupprimerade personer utgjort en stor grupp av de som lagts in på sjukhus på grund av genombrottsinfektioner. En randomiserad placebo-kontrollerad studie utvärderade immunsvaret och säkerhet av en tredje dos av Modernas vaccin hos 120 organtransplanterade patienter (medianålder 66 år) som inte svarat på primärvaccinationen. Påfyllnadsdosen två måna-

der efter andra dosen var väl tolererad och visades generera ett immunsvär och en signifikant ökning av neutraliserande antikropps-nivåer hos 55 procent av vaccinerade jämfört med 17,5 procent av placebo [171]. Liknande resultat för Pfizers vaccin har visats i en studie där en tredje dos gavs till 99 organtransplanterade patienter. Fyra veckor efter tredje dosen sågs en signifikant ökning av antikroppar hos 68 procent av deltagarna [172]. En tydlig nytta av en tredje dos i denna population demonstrerades i dessa studier.

EMA godkände 4 oktober 2021 en extrados av Pfizers vaccin given minst 28 dagar efter andra dosen till patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar [157]. US FDA godkände 12 augusti 2021 Pfizers och Modernas vaccin för en tredje dos till vissa immunsupprimerade populationer [173]. I Sverige har Folkhälsomyndigheten sedan den 1 september 2021 rekommenderat att en extrados (tredje dos) ska ges till personer 18 år och äldre med kraftigt nedsatt immunförsvar.

### *Heterologa boosterregimer*

Heterologa boosterregimer ("mix and match"), där ett annat covid-19-vaccin än det som använts för i primärvaccination ges som booster, har utvärderats i en fas I/II-studie i USA. I studien inkluderades 458 fullvaccinerade vuxna individer som fick en tredje dos med Moderna, Pfizer eller Janssens vaccin i nio olika kombinationer. Inga säkerhetsproblem identifierades. Alla boostervacciner var immunogena och inducerade en signifikant ökning av SARS-CoV-2-neutraliserande antikroppar oavsett primär regim. Homolog booster-dos ökade neutraliserande antikropps-nivåer 4- till 20-falt medan en heterolog booster-dos ökade nivåerna 6- till 76-falt. Ökningen var störst hos de som fått en singeldos av Janssens vektorvaccin följt av en booster-dos med ett mRNA-vaccin [174]. Denna studie tjänade som ett underlag för FDA:s nödgodkännande den 20 oktober 2021 av heterologa booster-regimer för mRNA-vaccinerna och Janssens vaccin [168].

I maj 2021 inleddes en randomiserad kontrollerad fas II-studie (*CoV-Boost study*) i UK inkluderande omkring 3 000 vuxna försökspersoner som avser att utvärdera heterologa boostervaccinations-schema [175]. Sju olika covid-19-vaccin ska utvärderas vad gäller säkerhet och immunsvär, både godkända (Pfizer, Moderna, AstraZeneca,

Janssen) och vacciner under utveckling (Novavax, CureVac och Valneva). Vaccinerna ges som en påfyllnadsdos minst 10–12 veckor efter andra dosen till personer som fått två doser av Pfizers eller AstraZenecas vaccin. Halva doser av Novavax, Pfizer, Curevac och Valneas vacciner utvärderades också. Studien har nyligen rapporterats i Lancet [176]. Alla vaccinationsregimer uppvisade en acceptabel säkerhetsprofil även om vissa schema var mer reaktogena än andra. Alla vacciner som testades som påfyllnadsdos visades boosta neutraliserande antikroppssvar efter en primärvaccination med AstraZenecas eller Pfizers vaccin om än i med stor variation i titernivåer. Högst nivåer sågs med Pfizers och Modernas mRNA vacciner och lägst nivåer med Valneas inaktiverade helvirusvaccin i full eller halv dos, följt av Curevacs mRNA vaccin oavsett om AstraZenecas eller Pfizers vaccin använts för primärvaccination. Fynden i studien kan tjäna som underlag för nationella rekommendationer av heterologa boosterregimer, men data på uppföljning efter tre månader och ett år är viktiga för att kunna bedöma effekten av den tredje dosen på immunologiskt minne och långtidsskydd.

### Sammanfattning av 8.1 och 8.2

Långtidsdata på vaccineffekt efter grundvaccination visar i flera studier samstämmigt att immunsvaret och skydd mot covid-19-infektion klingar av efter fem till åtta månader. För mRNA-vaccinerna rapporterar företagen data från fas III-studierna om skyddseffekt sex månader efter andra dosen. För Pfizers vaccin sågs en gradvis sjunkande trend för effekten mot symptomatisk covid-19-infektion till 84 procent, medan det höga skyddet mot svår sjukdom kvarstod. Nyligen observationsstudier indikerar att skyddseffekten mot deltavarianten sjunker snabbare. Data från Israel under en period med dominans av deltavarianten visar att effekten mot infektion och mild sjukdom av Pfizers vaccin avtagit betydligt efter sex månader. Även skyddet mot svår covid-19-infektion sjönk i studier från Israel, medan data från UK och USA visat på ett kvarstående högt skydd. I Israel har man visat att det fanns en korrelation mellan skyddseffekt och tidpunkt för vaccination, med fler genombrottsinfektioner och fall av svår sjukdom hos de som vaccinerats tidigast. Detta talar för att den avtagande skyddseffekten över tid är huvudorsaken till reduktion av

skyddseffekten snarare än deltavarianten och pekar på behovet av en boosterdos. Neutraliserande antikroppsvar efter vaccination med Modernas, Janssens och AstraZenecas vaccin visar som förväntat gradvis sjunkande nivåer över tid, men fortsatt detekterbara nivåer efter sex till åtta månader. Äldre individer har generellt lägre antikropps nivåer än yngre individer. Immunsvarerna är svårtolkade eftersom en specifik antikropps nivå som korrelerar till skydd mot covid-19 ännu inte har identifierats. Data visar att minnes B-celler och T-cellsvar ökar från tre till sex månader och korsreagerar mot VOC. Det är troligt att det är det immunologiska minnet som medierar skydd mot allvarlig sjukdom trots sjunkande antikropps nivåer över tid,

Företagen bakom mRNA-vaccinerna har förespråkat en tredje dos 6 till 12 månader efter andra dosen för att förstärka och upprätthålla skyddet, särskilt i ljuset av deltavarianten med partiellt reducerad vaccineffekt. Boosterstudier med mRNA-vaccinerna (halv dos för Modernas vaccin) har visat att en påfyllnadsdos minst sex månader efter andra dosen inducerade ett anamnestic svar med en signifikant ökning av neutraliserande antikropps nivåer mot originalvirus och VOC. Inga säkerhetsproblem identifierades med den tredje dosen. Pfizer har också rapporterat preliminära resultat från en randomiserad kontrollerad studie som utvärderat effekten av en boosterdos jämfört med placebo, data visade ett effektestimat på över 96 procent.

Data från immunsvarsstudier visar en signifikant ökning av neutraliserande antikropps nivåer och effektivitetsstudier visar en signifikant ökning av skyddet mot infektion och svår sjukdom efter en tredje vaccindos fem till sex månader efter andra dosen. Samtliga studier har en kort uppföljningsperiod och data på långtidsskydd saknas i nuläget. Ingen ökad frekvens av kända eller okända biverkningar har rapporterats efter en påfyllnadsdos. Från Israel som införde en boosterdos med Pfizers vaccin i juli 2021, initialt till alla över 60 år och sedan successivt utökat till hela befolkningen, har den tredje dosen resulterat i en drastisk minskning av incidensen av covid-19-infektion, sjukhus-inläggningar och smittspridningen av deltavarianten.

Regulatoriska myndigheter i USA och EU har i oktober 2021 godkänt användningen av en tredje vaccindos minst 6 månader efter andra dosen till personer 18 år och äldre. Nationella myndigheter beslutar hur boosterprogrammen ska utformas i respektive land. I Sverige rekommenderar Folkhälsomyndigheten sedan den 28 september 2021 att personer boende på SÄBO, individer med hemtjänst och hem-

sjukvård och alla personer över 80 år ska erbjudas en påfyllnadsdos mot covid-19. Den 27 oktober och 24 november utökades rekommendationen, som nu i tredje steget gäller alla vuxna över 18 år.

### 8.3 Uppdaterade vacciner mot virusvarianter

Det största hotet i nuvarande läge är att förlora de framsteg som vunnits med nuvarande covid-19-vacciner till följd av utvecklingen av nya VOC och i framtiden potentiellt mer vaccinresistenta varianter. Deltavarianten med hög smittspridningsförmåga och partiellt nedsatt vaccineffekt har nu tagit över och orsakat en skarp ökning av antalet covid-19-utbrott i världen och en smittökningsvåg i länder med hög vaccintäckning som tidigare uppnått relativt god pandemi-kontroll. Uppdykande av den nya varianten omikron i november 2021 med ökat antal mutationer i spikeproteinet än tidigare VOC orsakar stor oro i världen. Ännu är kunskapen om denna variant begränsad vad gäller smittsamhet, klinisk symtombild och hur väl vaccinerna fungerar. Högst på forskningsagendan står nu utvecklingen av uppdaterade vaccin och boosterstrategier för att generera ökat skydd mot VOC. Vaccintillverkarna undersöker i nuläget om vaccinerna behöver modifieras för att fungera effektivt mot omikron-varianten.

Att utveckla variantspecifika vacciner är en process där den nuvarande mRNA-sekvensen för spikeproteinet baserat på originalvirus byts ut till sekvensen för virusvariantens spikeprotein eller till flera sekvenser från olika varianter och inkluderas i multivalenta vacciner. Detta är en relativt enkel åtgärd för majoriteten av vacciner som använder spikeproteinet som vaccinantigen, och särskilt då för mRNA-vaccinerna. De flesta vaccintillverkare har annonserat att ett intensivt forskningsarbete pågår med att ta fram andra generationens covid-19-vaccin. Strategier som utvärderas är att ge nuvarande vacciner eller ett variantspecifikt vaccin som en tredje dos, att ge ett variantspecifikt vaccin som påfyllnadsdos till de som fått ett annat vaccin för grundvaccination eller att ge grundvaccinationen med två doser av det variantspecifika vaccinet till ovaccinerade personer.

Initialt var det fokus på ett specifikt vaccin mot betavarianten som uppvisat partiell vaccinresistens. Moderna informerade i februari 2021 att man avancerat ett betavariantspecifikt vaccin, mRNA-

1273.351 till klinisk prövning. En multivalent booster kandidat, mRNA-1273.211 som kombinerar mRNA-1273 och mRNA-1273.351 i ett singelvaccin, testas också i kliniska prövningar liksom en tredje dos av lågdos-mRNA-1273 (50 µg). Preliminära resultat från en pågående öppen fas II-studie inkluderande deltagare som fått en tvådos primärimmunisering med mRNA-1273 sex månader tidigare visade att en påfyllningsdos med lågdos-mRNA-1273 (50 µg), mRNA-1273.351 (20 µg eller 50 µg) eller mRNA-1273.211 (50 µg) inducerade signifikant ökade neutraliserande antikropps nivåer mot SARS-CoV-2 och mot beta-, gamma- och delta-varianterna. Boosterdosen med det variant-specifika vaccinet mRNA-1273.351 eller mRNA-1273.211 inducerade numeriskt högre neutraliserande antikropps nivåer mot betavarianten än med mRNA-1273. Inga säkerhetsproblem observerades [177]. En interimanalys av resultaten har nyligen publicerats [178]. Av övriga vaccinföretag har Pfizer, Janssen, AstraZeneca, Novavax, CureVac och Sanofi Pasteur informerat att man arbetar med att utveckla uppdaterade vacciner mot betavarianten och andra VOCs.

Pfizer/BioNTech har utarbetat ett boosterprogram som inkluderar en tredje dos av BNT162b2 eller en dos av ett uppdaterat vaccin baserat på deltavariantens hela spikeprotein [179]. Preliminära ännu opublicerade resultat från en begränsad fas I-studie (n=23) angavs visa att en tredje dos av nuvarande vaccin given åtta till nio månader efter den andra dosen inducerade signifikant högre neutraliserande antikropps nivåer mot originalvirus och mot beta- och deltavarianten än efter grundvaccinationen. För deltavarianten ökade antikropps nivåerna fem-falt. Inga säkerhetsproblem observerades. Studien som utvärderar det deltavariant-specifika vaccinet startade i augusti 2021.

### 8.3.1 Regulatoriska åtgärder

EMA har betonat vikten av att påskynda och rationalisera global utveckling och godkännande av nya eller modifierade covid-19-vacciner för att adressera uppdykande varianter. Det finns behov av att uppnå konsensus bland regulatorer i världen vad som krävs för godkännande av andra generationens covid-19-vacciner och hur effektstudier ska designas om placebo-kontrollerade studier etiskt inte är möjliga att genomföra. EMA liksom FDA har som tidigare beskri-

vits utarbetat preliminära riktlinjer för kraven på dokumentation för godkännande av uppdaterade covid-19-vaccin [31, 32]. Den internationella koalitionen av läkemedelsmyndigheter (ICMRA) har genomfört en internationell workshop för att diskutera andra-generationens covid-19-vacciner [180]. WHO har etablerat en rådgivande grupp 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. WHO kommer att koordinera den globala responsten till virusvarianterna och bedömningen av behovet av nya eller modifierade vacciner [181].

#### 8.4 Blandade (heterologa) vaccin för primärvaccination

En strategi som testats för att förstärka immunsvaren är blandade vaccinationsregimer med olika vaccin för första och andra dosen, så kallad ”heterolog prime-boost”, även benämnt ”mix and match”. I en tysk studie av hälso- och sjukvårdspersonal där alla fick en dos av AstraZenecas vaccin följt av en andra dos med samma vaccin (n=32) eller Pfizers vaccin (n=55) visades att båda vaccinerna inducerade ett ökat antikroppssvar, men den blandade regimen inducerade ett högre neutraliserande antikroppssvar och ett starkare T-cellsvar än två doser av AstraZenecas vaccin. Dessutom fann man att den heterologa regimen genererade hög frekvens av neutraliserande antikroppar mot alfa-, beta- och gammavarianterna, medan två doser av AstraZenecas vaccin hade viss effekt mot alfa, men ingen effekt mot beta och gamma. Kontrollgruppen (n=46) som fick två Pfizerdoser uppvisade neutraliserande antikroppar i samma nivå som den blandade regimen [182]. I en svensk studie av hälso- och sjukvårdspersonal där alla fick en dos av AstraZenecas vaccin följt av en andra dos nio till 12 veckor senare med samma vaccin (n=37) eller Modernas mRNA vaccin (n=51) visades att den heterologa regimen inducerade signifikant högre anti-spike, anti-RBD och neutraliserande antikropps-nivåer än två doser av AstraZenecas vaccin. Man visade också att den blandade regimen kunde neutralisera betavarianten, medan en andra dos av AstraZenecas vaccin endast gav ett svagt neutraliserande antikroppssvar mot varianten. Biverkningar i form av feber, huvudvärk, muskelvärk och frysningar var mer frekventa efter



mRNA-1273-dosen än efter den andra AstraZenecadosen [183]. Även i en spansk fas II randomiserad, kontrollerad studie fann man att ett en dos med Pfizers vaccin given åtta till tolv veckor efter en första dos med AstraZenecas vaccin inducerade ett robust neutraliserande antikroppssvar och cellulärt immunsvaret med en acceptabel säkerhetsprofil. Studien saknade en kontrollgrupp som fick homologa vaccinationsregimer [184]. Ingen av studierna testade neutraliserande aktivitet mot deltavarianten. Noterbart är att dessa tre studier endast inkluderade en ung vuxenpopulation och resultaten kan inte anses representativa för äldre eller specifika riskgrupper. Ytterligare och större studier behövs för att belysa värdet av heterologa vaccinationsregimer i kampen mot VOCs.

Ett flertal andra studier har publicerat data på immunsvaret och säkerheten efter heterologa vaccinationsregimer, alla med kombinationer av AstraZenecas vaccin och Pfizers mRNA-vaccin [185–187]. Dessa studier initierades efter att många länder modifierat sina vaccinationsprogram till att reservera AstraZenecas vaccin till äldre efter rapporter om sällsynta biverkningar (TTS) som drabbade framför allt yngre vuxna. Individer under 60 år som fått en första dos av AstraZenecas vaccin erbjuds ett mRNA-vaccin som andra dos. Det blev därmed viktigt att undersöka hur blandade vaccinationsscheman fungerade. Data från studierna visar att heterologa scheman är väl tolererade och inducerar robusta antikroppssvar och T-cellssvar som ligger något högre eller inom ramen för två doser av samma vaccin.

Oxford University initierade i februari 2021 en studie av olika kombinationer av heterologa vaccinationsregimer, kallad Com-COV studien, med AstraZenecas och Pfizers vaccin som senare utökats med Modernas och Novavax vaccin [188]. Målet är att undersöka om blandscheman av olika vacciner kan ge ett bredare och mer varaktigt immunsvaret mot virus och nya varianter. En första studie från Com-CoV studien har publicerats inkluderande 463 försökspersoner där man gav AstraZenecas och Pfizers vaccin i olika scheman med 28 dagars mellanrum och kunde visa att ordningsföljden av givna vacciner hade betydelse. AstraZenecas vaccin som första dos följt av Pfizers vaccin inducerade högre antikropps- och T-cellssvar än om Pfizers vaccin gavs först följt av AstraZenecas vaccin. Båda regimerna genererade högre antikroppssvar än ett standard två-doschema med AstraZenecas vaccin. Högst neutraliserande antikroppssvar sågs efter två doser Pfizers vaccin. Det blandade schemat hade högre frekvens

av milda till moderata biverkningar än tvådoschema med AstraZenecas vaccin [187]. Resultat efter ett längre intervall (12 veckor) mellan vaccinerna inväntas. Immunsvar och säkerhet efter de olika vaccinregimerna kommer att följas upp i 12 månader.

Första resultaten på vaccineffektivitet mot covid-19 infektion efter ett heterologt schema har publicerats (preprint) från Danmark. En nationell populations-baserad kohortstudie visade att skyddseffekten av ett kombinerat schema med AstraZenecas vektorvaccin och ett mRNA vaccin var 88 procent 14 dagar efter andra dosen. Effektestimatet är i samma storleksordning som det efter två doser av mRNA vaccin. Studien genomfördes i en period när alfavarianten dominerade (189). Även en nationell kohortstudie i Sverige inkluderande över 2,8 miljoner individer utvärderade effektivitet av heterologa vaccinationsregimer mot symtomatisk covid-19-infektion. Resultaten visade att heterolog vaccination med AstraZenecas vaccin som första dos och Pfizers eller Modernas mRNA vaccin som andra dos gav en skyddseffekt på 67 procent respektive 79 procent, medan motsvarande för homolog vaccination med två doser av AstraZenecas vaccin var 50 procent. Författarna konkluderar att resultaten stödjer användande av heterologa vaccinationsschema som ett effektivt alternativ för att öka befolkningssimmuniteten inkluderande mot delta-varianten som dominerade under studieperioden [190].

Ännu saknas data på långtidsuppföljning av effekt och säkerhet efter heterologa vaccinationsscheman.

#### 8.4.1 Regulatoriskt ställningstagande

Ett formellt godkännande för att använda heterologa vaccinationsregimer saknas. EMA/ECDC har uttalat att man inte i nuvarande situation kan ge någon definitiv rekommendation om att använda olika vacciner för första och andra dosen, men anger att preliminära resultat från flera studier i Spanien [184], Tyskland [185, 186] och UK [187] tyder på att heterologa regimer inducerar ett tillfredställande immunsvar och utan säkerhetsproblem. Myndigheterna anger att erfarenheter från andra vacciner gör att man på en god vetenskaplig grund kan förvänta att denna strategi är säker och effektiv när den appliceras på covid-19-vacciner. Ytterligare data inväntas och EMA kommer att granska dem så snart de finns tillgängliga.

Eftersom det är osannolikt att tillverkarna kommer att ansöka om godkännande för heterologa regimer, även om robusta data föreligger, får man förlita sig på nationella rekommendationer. Det är inte ovanligt på vaccinområdet att nationella rekommendationer avviker från det som är formellt godkänt.

## 8.4.2 Sammanfattning

Sammantaget har flera studier visat att heterologa vaccinationsregimer med AstraZenecas och Pfizers vaccin inducerar robusta antikropps nivåer och cellulära immunsvår med en acceptabel säkerhetsprofil. En stor observationsstudie visar också en ökad skyddseffekt mot covid-19-infektion med en blandad regim av AstraZenecas vaccin som första dos och ett mRNA-vaccin som andra dos. Heterologa scheman med olika vacciner ökar flexibiliteten i vaccinationsprogrammen vid problem med vaccinleveranser och vaccinbrist. De lovande preliminära resultaten om ett förstärkt immunsvår efter heterologa vaccinationsscheman med AstraZenecas vaccin och mRNA-vacciner resulterande i ökad neutraliserande effekt på virusvarianter behöver konfirmeras i större studier. Ett flertal kliniska studier med blandade regimer pågår och data inväntas. Viktigt är också behovet av studier på blandade vaccinationsregimer med andra vacciner som inaktiverade helvirusvaccin och vektorbaserade vaccin som används i låg- och mellaninkomstländer. Ett heterologt vaccinschema som studeras är en kombination av AstraZenecas ChAdOx1 och en komponent, Ad26, av ryska Gamaleyas vektorvaccin. I Sydostasien har man börjat ge AstraZenecas vaccin som andra dos efter CoronaVac som första dos på grund av farhågor om suboptimal skyddseffekt efter två doser CoronaVac.

## 8.5 Andra forskningsområden

### 8.5.1 Nya vaccinformuleringar

Moderna och Pfizer undersöker nästa generation av mRNA-vacciner som är mer värmestabila och kan förvaras i kylskåp, vilket skulle underlätta distribution och lagerhållning. Moderna har informerat att en fas I-studie med en ny potentiell värmestabil formulering (mRNA-

1283) med olika doser och en kortare mRNA-sekvens än i nuvarande vaccin har genomförts. Pfizer utvärderar en frystorkad version av BNT162b2 i en randomiserad fas III-studie.

Studier pågår med utvärdering av lägre doser av mRNA-vaccinerna för grundvaccination och boostervaccination. Även utbytbarhet mellan mRNA-vaccinerna evalueras i kliniska studier.

AstraZeneca och Janssen genomför tidig forskning om modifikationer av sina vacciner som kan eliminera eller reducera risken för TTS.

AstraZeneca utvärderar säkerhet och immunsvaret efter intranasal administration av ChAdOx1-vaccinet i en tidig fas I-studie.

### 8.5.2 Vaccination av barn yngre än 12 år

Pfizer och Moderna har inlett studier på barn mellan 6 månader och 11 år för att utvärdera mRNA-vaccinernas säkerhet, immunsvaret och effektivitet. Studierna undersöker olika dosnivåer, lägre doser än hos vuxna, och görs i flera steg med början i den äldre åldersgruppen 5–11 år, följt av 2–5 år och sist 6 månader–2 år. Studiepopulationens storlek har utökats efter krav från FDA för att få mer underlag för säkerhetsbedömningen.

US FDA nödgodkände 29 oktober 2021 Pfizer-BioNTechs vaccin för barn 5 till 11 år baserat på en pågående randomiserad placebo-kontrollerad fas II/III-studie inkluderande 2 268 barn [191]. Barnen randomiserades 2:1 till vaccin (n= 1517) eller placebo (n=751). Vaccinet gavs i 2 doser med 21 dagars intervall som hos vuxna, men i reducerad dos (10 µg jämfört med 30 µg hos vuxna). Neutraliserande antikroppsvaret en månad efter andra dosen hos barnen var jämförbart med det hos 16–25-åringar som fick 30 µg dosen. Skyddseffekten mot symptomatisk covid-19-infektion var 90,7 procent baserat på 3 fall i vaccin- vs 16 fall i placebogrupperna [192]. Inga säkerhetsproblem identifierades. Inga fall av myokardit rapporterades. Efter godkännandet rekommenderade CDC allmän användning av vaccinet till barn 5–11 år. Hittills (17 november 2021) har 2,6 miljoner barn fått sin första dos i USA. Den 25 november godkände EMA/EC samma indikation [193]. Folkhälsomyndigheten har ännu inte beslutat om vaccination av barn 5 till 11 år ska rekommenderas.

Moderna har en pågående randomiserad placebo-kontrollerad fas II/III studie inkluderande 4 753 barn 6–11 år. Vaccinet ges i två doser med 28 dagars intervall som hos vuxna, men i reducerad dos (50 µg). Preliminära resultat visar att vaccinet var väl tolererat, inducerade ett robust neutraliserande immunsvår jämförbart med det hos unga vuxna och hade en hög skyddseffekt (100%). Ansökan för godkännande är inlämnad till EMA och US FDA.

### 8.4.3 Vaccination av gravida

Pfizer och Janssen har pågående randomiserade kontrollerade fas II/III-studier för att evaluera sina covid-19-vacciner avseende säkerhet och immunsvår hos gravida i andra och tredje trimestern. Nationella myndigheter i många världens länder rekommenderar vaccination av gravida då denna grupp har visats ha en ökad risk för svår sjukdom. mRNA-vaccinerna har i omfattande säkerhetsuppföljningar i USA och UK visats säkra för gravida och ammande kvinnor [194]. Uppföljning av alla vaccinerade gravida och deras barn sker i registerstudier i olika länder i regi av både hälsomyndigheter och vaccintillverkarna. Folkhälsomyndigheten har sedan 25 maj 2021 rekommenderat vaccination av gravida under hela graviditeten. För gravida utan annan underliggande sjukdom rekommenderas vaccination efter 12:e graviditetsveckan.

### 8.4.4 Vaccination av personer med nedsatt immunförsvar

En mångfald av pågående kliniska studier med mRNA-vacciner fokuserar på olika immunsupprimerade populationer som organ- och benmärgstransplanterade, personer med cancer, blodsjukdomar och autoimmuna sjukdomar samt patienter i hemodialys. I vissa studier görs djupanalys av B- och T-cellssvar och i vissa undersöks effekten av en tredje dos hos grupper som inte svarat på primär-vaccinationen. Immunsupprimerade personer har en ökad risk för svår covid-19-sjukdom och är en prioriterad högriskgrupp för vaccination. Studier visar att flera grupper av immunsupprimerade patienter får ett sämre antikroppssvar av två doser covid-19-vaccin än motsvarande friska kontrollgrupper. I en test-negativ multistatsstudie i USA undersöktes effektivitet mot sjukhusinläggning av två

doser mRNA vaccin hos immunsupprimerade individer i jämförelse med friska individer under perioden januari till september 2021. Vaccineffekten var signifikant lägre hos immunsupprimerade patienter (77%) än i den friska kontrollgruppen (90%). Effekten varierade beroende av tillstånd från 59 procent hos organ- eller benmärgstransplanterade patienter till 81 procent hos patienter med reumatologisk eller inflammatorisk sjukdom [195]. I en annan studie visades i en retrospektiv analys att genombrottsinfektioner efter två doser med Pfizer/BioNTechs vaccin var tre gånger vanligare bland immunsupprimerade patienter i jämförelse med friska individer. Organtransplanterade patienter hade högst incidens [196]. Resultaten visar att immunsupprimerade individer är mindre skyddade mot allvarligt utfall av covid-19 infektion, vilket stödjer en rekommendation om en tredje vaccindos.

FDA nödgodkände den 12 augusti 2021 en tredje dos av mRNA-vacciner minst 28 dagar efter andra dosen som en tilläggsdos i grundvaccinationen till personer med kraftigt nedsatt immunförsvar. EMA godkände samma indikation 4 oktober 2021. Folkhälsomyndigheten rekommenderade från 1 september 2021 att en extra dos covid-19-vaccin ges till individer över 18 år med ett nedsatt immunförsvar orsakat av en sjukdom eller behandling. Det är angeläget att fortsatt utforska de mest effektiva vaccin- och boosterstrategierna för att säkra skyddet hos grupper med suboptimalt vaccinsvar.

### 8.5.5 Samtidig vaccination med andra vacciner

Det finns begränsat med data på samtidig administration av andra vacciner med covid-19-vaccin. En studie av samadministration av andra dosen av Pfizers och AstraZenecas covid-19-vaccin med influensavaccin finns publicerad [197]. Den randomiserade placebo-kontrollerade fas IV-studien utfördes i UK och inkluderade 679 deltagare över 18 år som rekryterades till sex olika kohorter. Resultaten visade att samtidig administration av sex olika kombinationer av covid-19 och influensavacciner (inkluderande de med MF59-adjuvans) hade en acceptabel säkerhetsprofil. Det fanns ingen evidens för negativ interferens av immunsvaren för vare sig covid-19 eller influensavaccin. Novavax har i en substudie till en fas III-studie undersökt samadministration av en dos NVX-CoV2373 med två olika typer av

influensavacciner (cellbaserat och MF59-adjuvanterat vaccin). Deltagarna randomiserades 1:1 till NVX-CoV2373 (n=217) eller placebo (n=214). Biverkningar, som smärta på injektionsstället, trötthet och muskelsmärta, var vanligare i samvaccinggruppen än i placebo. En modest reduktion av antikroppsvaret mot SARS-Cov-2 spikeproteinet uppmättes medan immunsvaret mot influensa inte påverkades. Den kliniska relevansen av det reducerade immunsvaret mot spikeproteinet är oklar då skyddseffekten i substudien hos deltagare 18–65 år var i stort opåverkad, 87,5 procent jämfört med 89,8 procent i huvudstudien [198]. I en öppen fas II studie utvärderades säkerhet och immunsvaret efter samadministration av högdos influensavaccin med en tredje dos av Modernas mRNA-vaccin till äldre över 65 år. Reaktogenicitetsprofiler var lika för individer som fick samtidig administration av de två vaccinerna som för de som bara fick mRNA vaccinet, men var högre än hos individer som bara fick högdos influensavaccinet. Inga allvarliga säkerhetsproblem eller immun interferens observerades [199].

CDC och WHO rekommenderar att ge ett covid-19-vaccin och influensavaccin samtidigt. Folkhälsomyndigheten rekommenderar att influensavaccin och vaccin mot covid-19 (oavsett dosnummer) kan ges till vuxna vid samma tillfälle. Vaccinerna ska ges på olika injektionsställen. Vaccination med högdos influensavaccin och vaccination mot covid-19 rekommenderas att separeras minst 7 dagar.

Pågående studier adresserar säkerhet och immunsvaret efter samvaccination med pneumokockvacciner.

### 8.5.6 Vaccination av de som haft en naturlig infektion

De data som ligger till grund för att man kan ge två vaccindoser vaccin till individer som redan haft covid-19 kommer från de stora skyddseffektprövningarna där man i efterhand identifierade individer som var seropositiva före vaccination. Detta rörde dock individer som haft subklinisk infektion eftersom de med tidigare klinisk covid-19-sjukdom exkluderades. I flera studier har rapporterats att en vaccindos till personer som genomgått naturlig symtomatisk covid-19 inducerar ett signifikant högre neutraliserande antikroppsvar och T-cellsvar än en tvådosregim till naiva seronegativa personer [200, 201]. Samtidigt har också kraftigare biverkningar rappor-

terats [202], vilket kan vara ett resultat av höga antikropps-nivåer efter genomgången sjukdom. Det är känt från andra vacciner att höga antikropps-nivåer ger mer biverkningar. Vaccination med en dos mRNA-vaccin och AstraZenecas vaccin har även visats generera ett kors-neutraliserande antikroppssvar mot alfa-, beta- och delta-varianterna hos de som haft naturlig infektion och till signifikant högre nivåer än efter två vaccindoser till seronegativa personer [89, 203, 204]. Om en vaccindos räcker till de som genomgått klinisk covid-19-infektion är en öppen fråga som behöver utforskas mer. I en nylig multistatsstudie i USA av hospitaliseringar till följd av covid-19 bland vuxna visades att ovaccinerade som genomgått en naturlig infektion 90 till 179 dagar tidigare hade fem gånger högre incidens av covid-19 infektion än vaccinerade som vaccinerats med mRNA vaccin 90 till 179 dagar före infektionen. Fyndet talar för att bland hospitaliserade patienter med covid-19 infektion var vaccin-inducerad immunitet mer skyddande mot reinfektion än en tidigare genomgången infektion [205]. Dessa data indikerar att individer med tidigare naturlig infektion bör vaccineras.

### 8.5.7 Immunologiskt korrelat till skydd

Ett samband mellan immunsvaret och skydd har ännu inte etablerats för covid-19-vacciner varför det har varit svårt att tolka antikropps-nivåerna och T-cells-svar i relation till skydd. Det ska dock här påpekas att erfarenheten från tidigare likartade vacciner visar att ju högre antikropps-nivå desto bättre skydd. Mycket låga antikropps-nivåer förhindrar inte infektion, men minskar virusmängden och ger därmed ett mildare sjukdomsförlopp. En surrogatmarkör för vaccin-effekten i form av en tröskelnivå på immunsvaret som indikerar skydd (*protective threshold*) skulle påskynda den regulatoriska processen för godkännande av nya vacciner. Att etablera ett immunkorrelat till skydd är en högt prioriterad forskningsfråga för vaccintillverkare och regulatoriska myndigheter. Ökande evidens talar för att nivån av neutraliserande antikroppar mot spikeproteinet efter vaccination korrelerar till nivån på skydd mot covid-19 [206, 207]. Moderna och AstraZeneca har nyligen utfört analyser av immunkorrelat baserat på sina fas III-studier och fann att både neutraliserande och bindande antikroppar efter andra dosen korrelerade med risken för symto-



matisk covid-19-infektion och skyddseffekt [208, 209]. Först när resultat av liknande analyser från flera fas III-studier från olika vaccinplattformar kan man göra en valideringsanalys av hur bra en antikroppsmarkör kan användas för att förutsäga vaccineffekt över alla plattformar. En obesvarad fråga som behöver utforskas är om neutraliserande antikropps nivåer mot olika virusvarianter har ett annat samband med vaccinskydd.

### 8.5.8 Cellulära immunförsvaret

Forskning pågår med att utvärdera T-cellernas roll i skyddseffekten mot covid-19. T-celler kan inte förhindra infektion men kan modulera eller stoppa infektionen genom att eliminera infekterade celler. Relationen mellan antikroppar och T-cellssvar kan skilja sig åt beroende av typ av vaccin. Det är viktigt att studera T-cells- och B-minnes-cellssvar som potentiella immunkorrelat till skydd. För detta ändamål behöver standardiserade testmetoder utvecklas.

### 8.5.9 WHO:s internationella standard för antikroppar

Standardisering av neutraliserande antikroppstester är ett angeläget forskningsområde för att möjliggöra jämförelser av immunsvaren inducerade av olika vacciner och av resultaten i olika studier. Hittills har en flora av antikroppstester använts och variationen i resultaten från olika studier har varit svårtolkade. WHO har utvecklat en internationell standard för SARS-CoV-2-antikroppar i samarbete med internationella referenslaboratorier [210]. Den tänkta användningen är för kalibrering och harmonisering av serologiska metoder för neutraliserande antikroppar. Detta är inte minst viktigt i etableringen av ett immunologiskt korrelat till skydd för covid-19-vaccinerna. Preparationen kan också användas för harmonisering av bindande IgG-antikroppstester. Regulatoriska myndigheter kommer sannolikt att kräva att vaccintillverkarna använder WHO:s certifierade referensstandard för att validera och standardisera sina antikroppstester och för att utvärdera immunsvaren i kliniska studier.

## 9 Framtidsperspektiv

Vaccinationsprogrammen mot covid-19 har varit en stor framgång i länder med hög vaccinationstäckning. Trots den smittsamma delta-varianten och kraftiga smittökningen under sommaren 2021 gör vaccinerarna ett betydande jobb med att skydda mot svår sjukdom, sjukhusinläggningar och död. Världen befinner sig dock fortfarande i en akut pandemisk fas och vaccintillgången behöver förstärkas till låg- och mellaninkomstländer för att få kontroll på smittspridningen i världen i en nära framtid.

Målet med vaccinationsprogram är att utrota, eliminera eller kontrollera de sjukdomar man vaccinerar. Att utrota coronavirus globalt bedöms inte möjligt mot bakgrund av förekomsten av virus hos olika djurpopulationer som fladdermöss, fåglar och däggdjur. Den zoonotiska reservoaren kan sprida virus till människa. Likt influensavirus finns även potential för rekombinationer mellan olika coronavirus som redan finns i ett djurslag eller hos en individ, vilket kan ge ett skifte till en helt ny virustyp (så kallat antigen skifte som hos influensavirus). Att eliminera smittan inom ett land eller region så att inhemsk cirkulation av SARS-CoV-2-virus upphör är möjligt, men svårt att bevara om inte smittspridningen i omvärlden upphör. Smitta och nya virusvarianter kan importeras från länder där virus fortfarande cirkulerar. Strategin får i stället fokusera på att genom vaccination få kontroll på virus spridningen till så låga nivåer som möjligt. Vaccinationsarbetet bör vara långsiktigt och i första hand inriktat på att minska allvarlig sjukdom och död. I det läge det finns tillgång till tillräckligt med vaccindoser kan strategin övergå till att även begränsa smittspridning, inklusive asymptomatisk sådan.

Ett mål med massvaccinationsprogrammet mot covid-19 är att uppnå flockimmunitet (*herd immunity*), dvs. att vaccinera en så stor del av befolkningen att spridningen av SARS-CoV-2 minskar eller upphör. Ovaccinerade personer får då ett indirekt skydd eftersom de inte utsätts för smitta. Hur stor andel av befolkningen som måste vara immun, via vaccination eller genomgången sjukdom, för att nå flockimmunitet varierar mellan olika virus och beror av hur smittsam sjukdomen är. För covid-19 uppskattades andelen till minst 70 procent för ursprungsvirus, men med den mer smittsamma deltavarianten krävs en högre andel immuna, sannolikt minst 90 procent. Siffran är omdiskuterad i forskarsamhället och vissa anser att flockimmu-

nitet inte är relevant för deltavarianten. Oavsett är det viktigaste att fortsätta vaccinera så många som möjligt i befolkningen med två doser för att minska risken för svår sjukdom och död.

Virusvarianterna och särskilt deltavarianten utgör en ny utmaning och ett allvarligt hot mot att få kontroll på pandemin, som helt kan sättas på spel om mer vaccinresistenta varianter uppkommer i framtiden. Om en ny variant följer i spåren av delta är osäkert, men det är mer en fråga om när och inte om. Detta besannades i november 2021 med uppdykande av den nya varianten omikron i Sydafrika, där kunskapen ännu är för begränsad för att bedöma vilket globalt hot den utgör. För att tackla en ny mer smittsam och mindre vaccinkänslig variant kommer påfyllnadsdoser med nya uppdaterade vacciner att krävas och de behöver utvecklas snabbt. Regulatoriska myndigheter arbetar med att utveckla riktlinjer och snabbspår för godkännande av variant-specifika vacciner. WHO kommer att koordinera den globala responsen till virusvarianterna och bedömningen av behovet av nya eller modifierade vacciner [181].

Att trycka ner och stoppa smittspridningen i hela världen är mycket viktigt för att förhindra utvecklingen av nya varianter. Kontroll på smittan i det egna landet kan förloras om mer vaccinresistenta varianter med ökad smittsamhet sprids från andra länder med låg vaccintillgång eller hög andel ovaccinerade. Produktionskapaciteten av covid-19-vacciner behöver öka substantiellt för att stoppa pandemin och säkerställa vaccintillgång i alla världens länder.

Skyddseffekten av nuvarande vacciner har visats avta över tid och vaccinkampanjer kommer att behöva fortsättas under de kommande åren [211]. Skyddet mot svår sjukdom består längre tid, medan effektiviteten mot mild sjukdom och infektion sjunker snabbare. Boosterprogram har implementerats i många länder. Många forskare tror att covid-19 på lång sikt kommer att bli endemisk och utvecklas till en återkommande säsongsjukdom som kräver regelbundna påfyllnadsdoser av uppdaterade vaccin. Hur ofta boosterprogram behöver ges är oklart. WHO har i ett baslinjescenario förutspått att vulnerabla högriskgrupper, som äldre, kommer att behöva årliga påfyllnadsdoser av vaccin och övriga i befolkningen påfyllnadsdoser 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 boosterprogram och vaccinskyddets varaktighet blir tillgängliga. I nuläget måste den nuvarande pandemistrategin bibehållas

med noggrann monitorering av smittspridning, smittspårning och global vaccination.

Av största vikt för pandemikontrollen är att på global nivå vidmakthålla och förstärka övervakningen av smittspridningen med helgenomsekvensering av så många isolat som möjligt för att tidigt upptäcka nya varianter. Genombrottsinfektioner hos vaccinerade bör följas upp och karakteriseras immunologiskt och genetiskt avseende virusmutationer. Internationella nätverk har etablerats för monitorering av smittan och alla virussekvenser samlas i en global databas (GISAID) med öppen tillgänglighet

För att bekämpa pandemin behövs en ny vapenarsenal med andra generationens vaccin, sannolikt flera år framöver. Den pågående vaccinutvecklingen inkluderar uppdaterade vaccin mot virusvarianter, nya formuleringar och nya administrationsvägar som orala och intranasala vacciner. Mono- och multivalenta variantspecifika vacciner utvärderas för närvarande i kliniska studier mot beta- och delta-varianten. Vaccintillverkarna utvärderar nu skyndsamt behovet av specifika vacciner mot omikron varianten. Intranasala och orala vaccinkandidater finns i preklinisk och tidig klinisk fas med intentionen att blockera SARS-CoV-2 transmission genom induktion av ett starkt lokalt immunsvår i slemhinnor som förhindrar inträde av virus i övre luftvägarna. Varaktigheten av ett lokalt immunsvår är dock osäkert, men intranasala vacciner skulle kunna ha en plats som boostervaccin till ett injicerbart vaccin.

En svaghet med nuvarande vacciner är att majoriteten fokuserar enbart på spikeproteinet (*spike-only vaccine*) samtidigt som spikeproteinet 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 vaccininducerade immunsvår. Det finns behov av vacciner som riktar sig mot flera virusproteiner än bara spikeproteinet såsom nukleokapsid (N), envelope (E) och membranprotein (M), med potential att generera ett bredare och mer robust skydd mot virusvarianter. För mRNA-vacciner kan en cocktail byggas av multipla sekvenser som kodar för olika delar av virus [212].

Det ideala vore att utveckla ett universalvaccin (ett s.k. pancoronavirusvaccin) som inducerar brett neutraliserande antikroppar som tar samtliga coronavirus. Detta står högt på forskningsagendan med tanke på potentiella nya epidemiska hot och framtida pandemier. De

flesta kandidater av universalvaccin befinner sig i preklinisk fas, men en kandidat, ett adjuvanterat ferritin-nanopartikel-vaccin, har avancerat till tidig klinisk prövning. Detta vaccin bygger på konserverade delar som är gemensamma för familjen betacoronavirus spikeproteiner. Ett annat koncept är en peptid-baserad version av ett vaccin som är riktat mot flera coronavirus-antigen. Andra plattformar som testas för universalvaccin är inaktiverade helvirus, DNA-plasmider och virus-likartade partiklar) [213]. Det pågår också tidig klinisk utveckling av kombinationsvacciner som skyddar mot flera sjukdomar som covid-19, influensa och RS-virus.

## Förkortningar

ACE2	Angiotensin converting enzyme 2
AESI	Adverse events of special interest
ChAdOx1	Chimpanzee Adenovirus Oxford
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
EMRN	European Medicines Regulatory Network
ETF	EMA pandemic Task Force
FDA	Food and Drug Administration
vp	Viruspartiklar
HIT	Heparin induced thrombocytopenia
LNP	Lipid nanoparticles
mRNA	Messenger ribonucleic acid
PAES	Post-Authorisation Efficacy Studies
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHE	Public Health England
PRAC	Pharmacovigilance Risk assessment Committee
RMP	Risk Management Plan
TTS	Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
VAERD	Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease
VOCs	Variants of concern
WHO	Världshälsoorganisationen

## Referenser

1. Our world in data Coronavirus pandemic (COVID-19) 2021. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations – Statistics and Research – Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
2. WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape 2021. COVID-19 vaccine tracker and landscape (who.int). [www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](http://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines).
3. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 2020; 586:516–527. [www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3](http://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3).
4. Cui, F., Li, F. and Shi, Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev Microbiol* 2019;17:181. [www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9](http://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9).
5. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z-L. Review, Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature*, 2021;19:141. [www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7](http://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7).
6. Johns Hopkins University of Medicine. Corona resource center, COVID-19 dashboard 2021. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
7. Wang, MY., Zhao., R, Gao, LJ., Gai, LY., Wang, DP. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* Nov 2020;10. [www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.587269/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.587269/full).
8. Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. and Weissman, D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17: 261–279. [www.nature.com/articles/nrd.2017.243](http://www.nature.com/articles/nrd.2017.243).
9. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., Weissman, D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23:165–175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111635/>.

10. Karikó, K., Muramatsu, H., Keller, J M., Weissman, D. Increased erythropoiesis in mice injected with submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding erythropoietin. *Molecular Therapy* 2012; 20:948–953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334017/>.
11. Wolff, JA., Malone, RW., Williams, P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247:1465–8. <https://science.sciencemag.org/content/247/4949/1465>.
12. Hobernik, D., Bros, M. DNA vaccines – how far from clinical use? *Int J Mol Sci* 2018; 19:3605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445702>.
13. Jorritsma, S., Gowans, E. J., Grubor-Bauk, B., Wijesundara, DK. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine* 2016; 34:5488–5494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742218/>.
14. Mallapaty, S. India's DNA covid vaccine is a first – more is coming. *Nature*, 2021; 597:161–162. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02385-x/d41586-021-02385-x.pdf>.
15. Ura, T., Okuda, K. and Shimada, M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines* 2014; 2: 624–641. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494222/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494222/).
16. Ramezani, B., Haan, I., Osterhaus, Ab., Claassen, E. Vector-based genetically modified vaccines: Exploiting Jenner's legacy, *Vaccine* 2016;50:6436–6448. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16305102?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16305102?via%3Dihub).
17. Pulendran, B., Arunachalam, P. and O'Hagan, D. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants, *Nature Rev Drug Disc* 2021; 20: 454–475. [www.nature.com/articles/s41573-021-00163-y](http://www.nature.com/articles/s41573-021-00163-y).
18. Hansson, M., Nygren, PÅ. and Ståhl, S. Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotech Appl Biochem*, 2010; 32: 95-107. <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1042/BA20000034>.



19. Luo, G., Ambati, A., Lin, L., Bonvalet, M., Partinen, M. et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy, PNAS 2018; 155: E12323-E12332.  
[www.pnas.org/content/115/52/E12323](http://www.pnas.org/content/115/52/E12323).
20. Edwards, K., Hanquet, G., Black, S., Mignot, E., Jankosky, C. et al. Meeting report narcolepsy and pandemic influenza vaccination: What we know and what we need to know before the next pandemic? A report from the 2nd IABS meeting. Biologicals 2019; 60:1–7.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31130313/>.
21. Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=SV>.
22. Guideline on clinical evaluation of vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1, 2018.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf).
23. EMA Health Threats Plan 2018. [www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf).
24. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines 25 March 2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf).
25. EMA Good clinical practice. Guidance on clinical trial management during the COVID.19 pandemic.  
[www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-covid-19-pandemic-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-covid-19-pandemic-section).
26. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines, EMA/333964/2020.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf).
27. ICMRA statement on clinical trials. June 24, 2020.  
[http://icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_clinical\\_trials](http://icmra.info/drupal/news/statement_on_clinical_trials).

28. FDA. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry. June, 2020. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19).
29. Munoz, F., Cramer, J., Dekker, C., Dudley, M., Graham, B. et al. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39: 3053-3066. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21000943](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21000943).
30. EMA Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID. 2020. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19).
31. EMA Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2. 23, February 2021 EMA/117973/2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant_en.pdf).
32. FDA Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry Document issued on May 25, 2021. Appendix 2: Evaluation of vaccines to address emerging SARS-CoV-2 variants. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19).
33. Rapaka, R., Hammershaimb, E., Neuzil, K. Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. *Clin Infect Dis* published online March 6, 2021. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989512/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989512/).
34. EMA. EPAR Comirnaty Assessment report, 19 February 2021. EMA/707383/2020 Corr.1. [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf).

35. Polack, F., Thomas, S., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2020; 383:2603–2615.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577).
36. EMA. Summary of product characteristics (SPC) for Comirnaty.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf).
37. EMA. EPAR Spikevax (former COVID-19 vaccine Moderna) Assessment report. 11 March 2021. EMA/15689/2021 Corr.1.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf).
38. Baden, L., El Sahly, H., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403–416.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389).
39. EMA, Spikevax EPAR Type II variation 12–17 year old children. CHMP extension of indication variation assessment report. 23 July, 2021.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
40. EMA. Summary of product characteristics (SPC) for Spikevax.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf).
41. EMA. EPAR Vaxzevria (former COVID-19 vaccine AstraZeneca) Assessment report, 29 January 2021. EMA/94907/2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf).
42. Voysey, M., Clemens, S., Madhi, S, Weckx, L., Folegatti, P. et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet*, 2020; 396: 467–478.  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620316044](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620316044).

43. EMA. Summary of product characteristics (SPC) for Vaxzevria. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf).
44. EMA. Vaxzevria: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Updated 24 November 2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-procedural-steps-taken-scientific-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-procedural-steps-taken-scientific-information_en.pdf).
45. Falsey, A., Sobieszczyk, M., Hirsch, I., Sproule, S., Robb, M. et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) covid-19 vaccine. *N Engl J Med* September 29, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105290](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105290).
46. EMA EPAR COVID-19 vaccine Janssen, Assessment report, 11 March 2021. EMA/158424/2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf).
47. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384;2187–2201. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544).
48. EMA Summary of product characteristics (SPC) for COVID-19 vaccine Janssen. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf).
49. EMA ends rolling review of CVnCoV COVID-19 vaccine following withdrawal by CureVac AG. October 12, 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag).
50. Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P. et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2320–32. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026920](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026920).
51. Heath, P., Galiza, E., Baxter, D., Boffito, M., Browne, D. et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385:1172–1183. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107659](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107659).

52. Dunkle, L., Kotloff, K., Gay, C., Áñez, G., Adelglass, J. et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. medRxiv October 10, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264567v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264567v1).
53. Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Bhorat, Q. et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384: 1899–1909. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055).
54. Goepfert, P., Fu, B., Chabanon, A-L., Bonaparte, M., Davis, M. et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1–2, dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1257–70. [www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00147-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00147-X/fulltext).
55. Sanofi and GSK COVID-19 vaccine candidate demonstrates strong immune responses across all adult age groups in Phase 2 trial. Pressrelease May 17, 2021. [www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312](http://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312).
56. Valneva reports positive phase 3 results for inactivated adjuvanted covid-19 vaccine candidate VLA 2001. Pressrelease October 8, 2021. <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-phase-3-results-for-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/>.
57. Patel, M., Bergeri, I., Bresee, J., Cowling, B., Crowcroft N et al. Evaluation of post-introduction COVID-19 vaccine effectiveness: Summary of interim guidance of the World Health Organization. *Vaccine* 2021;39:4031–4024. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21007076](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21007076).
58. EMA. EMA and ECDC join forces for enhanced postmarketing monitoring of covid vaccines in Europe. News, April 26, 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-join-forces-enhanced-post-marketing-monitoring-covid-19-vaccines-europe#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20\(EMA,European%20economic%20Area%20\(EEA\).](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-join-forces-enhanced-post-marketing-monitoring-covid-19-vaccines-europe#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20(EMA,European%20economic%20Area%20(EEA).)

59. ECDC. Core protocol for ECDC studies of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation with Severe Acute Respiratory Infection laboratory-confirmed with SARS-CoV-2, version 1.0 Technical report. October 8, 2021.  
[www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/core-protocol-ecdc-studies-covid-19-vaccine-effectiveness-against-hospitalisation](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/core-protocol-ecdc-studies-covid-19-vaccine-effectiveness-against-hospitalisation).
60. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Updated July 22, 2021.  
<https://view-hub.org/sites/default/files/2021-07/COVID%2019%20VE%20Team%20Literature%20Review%20-%20Summary%20Table.pdf>.
61. Rossman, H., Shilo, S., Meir, T., Gorfine, M., Shalit, U. et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nature Med*, 2021;27:1055-61.  
[www.nature.com/articles/s41591-021-01337-2](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01337-2).
62. Chodick, G., Ten, e L., Patalon, T, Gazit, S., Tov, A. et al. Vaccine effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13–24 days after immunization: real-world evidence. *JAMA*, 2021;4:1–9.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780700>.
63. Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N. Engl. J. Med* 2021; 384:1412–23.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765).
64. Haa, s E., Angulo, F., McLaughlin, J., Anis, E., Singer, S. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819–1829.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/>.

65. Levine-Tiefenbrun, M., Yelin I., Katz, R., Herzel, E., Golan, Z. et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nature Med*, 2021;27:790–792. [www.nature.com/articles/s41591-021-01316-7](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01316-7).
66. Milman, O., Yelin, I., Aharony, N., Katz, R., Herzel, E. et al. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals *Nature Med*, June 20, 2021. [www.nature.com/articles/s41591-021-01407-5](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01407-5).
67. Vasileiou, E., Simpson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U. et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021; 397:1646–1657. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00677-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00677-2/fulltext).
68. Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J. et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 373:n1088. [www.bmj.com/content/373/bmj.n1088](http://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088).
69. Harris, R., Hall, J., Zaidi, A., Andrews, N., Dunbar, K. et al. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*, June 23, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2107717](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2107717).
70. de Gier, B., Andeweg, S., Joosten, R., ter Schegget, R., Smorenburg, N. et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infection among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Eurosurveillance*, Aug 5, 2021. [www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640](http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640).
71. Nordström, P., Ballin, M., Nordström, A. Association between risk of COVID-19 infection in nonimmune individuals and COVID-19 immunity in their family members. *JAMA Intern Med*, October 11, 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785141>.

72. Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 29. July 2021. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1005085/Vaccine\\_surveillance\\_report\\_-\\_week\\_29.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005085/Vaccine_surveillance_report_-_week_29.pdf).
73. Christie, A. S., Henley, J., Mattocks, L., Fernando, R., Lansky, A. et al. Decreases in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Deaths Among Older Adults Following the Introduction of COVID-19 Vaccine – United States, September 6, 2020–May 1, 2021. *MMWR*. 2021; 70;858–864. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023e2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023e2.htm).
74. Galvani, A., Moghadas, SM., Schneider, EC. Deaths and hospitalizations averted by rapid U.S. vaccination rollout. The Commonwealth Fund, Issue Briefs. July 7, 2021. [www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2021/jul/deaths-and-hospitalizations-averted-rapid-us-vaccination-rollout](http://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2021/jul/deaths-and-hospitalizations-averted-rapid-us-vaccination-rollout). opens in new tab.
75. Butt, A., Omer, S., Yan, P., Shaikh, O., and Mayr, F. SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness in a High-Risk National Population in a Real-World Setting. *Ann Intern Med* July 20, 2021. [www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-1577](http://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-1577).
76. Tenforde, M., Olson, S., Self, W., Talbot, K., Lindsell, C. et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years – United States, January–March 2021 *MMWR* 2021 70(18);674–679. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm).
77. Thompson, M., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S., Naleway, A. et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings, *N Engl J Med*, 2021;385:1355-71. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110362](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110362).
78. Polinski, J., Weckstein, A., Batech, M., Kabelac, C., Kamath, T. et al. Effectiveness of the Single-Dose Ad26.COV2.S COVID Vaccine. *medRxiv* September 16, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.10.21263385v2](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.10.21263385v2).



79. Pilishvili, T., Gierke, R., Fleming-Dutra, K., Farrar, J., Mohr, N. et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 vaccine among health care personnel. *N Engl J Med* September 22, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106599](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106599)
80. Thompson, M., Burgess, J., Naleway A., Tyner, H., Yoon, S. et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 385:320–9. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107058](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107058).
81. Cavanaugh, A., Spicer, K., Thoroughman, D., Glick, C. and Winter, K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination – Kentucky, May–June 2021. *MMWR*, Aug 6, 2021. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e1.htm).
82. ECDC, Interim analysis of covid-19 vaccine effectiveness against severe acute respiratory infection due to laboratory-confirmed SARS-CoV-2 among individuals aged 65 years and older, ECDC multi-country study. Technical report October 8, 2021. [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Interim-analysis-of-COVID-19-vaccine-effectiveness.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Interim-analysis-of-COVID-19-vaccine-effectiveness.pdf).
83. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 variant of concern, News 26 November, 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).
84. Li, B., Deng, A., Li, K., Hu, Y., Li, Z et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variants. Preprint, medRxiv, July 23, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21260122v2](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21260122v2).
85. Brown, C., Vostok, J., Johnson, H.; Burns, M. Radhika, Gharpure, R. et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings – Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR*, July 30, 2021. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm).

86. Singanayagam, A., Hakki S., Dunning, J., Mado,n K., Crone, M. et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study *Lancet* October 28, 2021.  
[www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext).
87. Abdool, Karim, S. and de Oliveira, T. New SARS-CoV-2 Variants – Clinical, Public Health, and Vaccine Implications, *N Engl J Med* 2021; 384;19.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761203/>.
88. Wall, E., Wu, M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S. et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* published online June 3, 2021.  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01290-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01290-3/fulltext).
89. Wall, E., Wu, M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S. et al. AZD1222-induced neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 Delta VOC. *Lancet*, published online June 28, 2021.  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01462-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01462-8/fulltext).
90. Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*, July 8, 2021.  
[www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9](http://www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9).
91. Collier, D, Ferreira, I., Kotagiri, P., Datir, R., Lim, E. et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* June 30. 2021.  
[www.nature.com/articles/s41586-021-03739-1](http://www.nature.com/articles/s41586-021-03739-1).
92. Tada, T., Zhou, H., Samanovic, M., Dcosta, B., Corneliu,s A. et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv* preprint, July 19, 2021.  
[www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.19.452771v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.19.452771v1).

93. Redd, A., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E., Pekosz, A. et al. CD8+ T-cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. *Open Forum Infect Dis* July 7, 2021. [academic.oup.com/ofid/article/8/7/ofab143/6189113](https://academic.oup.com/ofid/article/8/7/ofab143/6189113).
94. Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *N Engl J Med* July 21 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2108891](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2108891).
95. Stowe, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Utsi, L. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. Preprint June 15, 2021. [https://media.tghn.org/articles/Effectiveness\\_of\\_COVID-19\\_vaccines\\_against\\_hospital\\_admission\\_with\\_the\\_Delta\\_B\\_G6gnnqJ.pdf](https://media.tghn.org/articles/Effectiveness_of_COVID-19_vaccines_against_hospital_admission_with_the_Delta_B_G6gnnqJ.pdf).
96. Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., and Robertson, C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* June 24, 2021. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01358-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01358-1/fulltext).
97. Sheikh, A., Robertson, C., and Taylor, B. BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness against Death from the Delta Variant. *N Engl J Med*, October 20, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2113864](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2113864).
98. Israel Ministry of Health. COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta variant. Israel's Ministry of Health Report [www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/fles\\_publications\\_corona\\_two-dose-vaccination-data.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/fles_publications_corona_two-dose-vaccination-data.pdf) (2021).
99. Bajema, K., Dahl, R., Prill M., Meite,s E., Rodriguez-Barradas, M. et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization – Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1–August 6, 2021. *MMWR* 2021, September 10. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e3.htm](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e3.htm).

100. Nanduri, S., Pilishvili, T., Derado, G., Soe, M., Dollard, P. et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant – National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR* August 27, 2021. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm).
101. Puranik, A., Lenahan, P., Silvert, E., Niesen, M., Corchado-Garcia, J. et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *medRxiv preprint* August 9, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v2](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v2).
102. Tang, P., Hasan, M., Chemaitelly, H., Yassine, H., Fatiha, M., Benslimane, F. et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nature Medicine* November 2, 2021, [www.nature.com/articles/s41591-021-01583-4](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01583-4).
103. Dickerman, B., Gerlovin, H., Madenci, A., Kurgansky, K., Ferolito, B. et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl J Med* December 1, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115463](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115463)
104. Harder, T., Kulper-Scheik, W., Reda, S., Treskova-Schwarzbach, M., Vygen-Bennet, S. and Wichmann, O. Effectiveness of Covid-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Eurosurveillance* October 14, 2021. [www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920](http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920).
105. Grannis, S., Rowley, E., Ong, T., Stenehjem, E., Klein, N. et al. Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance – Nine States, June–August. *MMWR* 2021, September 10. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm).

106. Naleway, A., Groom, H., Crawford, P., Salas, B., Henninger, M. et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection, emergency department visits and hospitalisations because of covid-19 among persons aged  $\geq 12$  years by covid-19 vaccination status- Oregon and Washington, July 4 -September 25, 2021. *MMWR*, November 12;46:1608-12.  
[www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7046a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7046a4.htm).
107. Madhi, S., Baillie, V., Cutland, C., Voysey, M., Koen, A. et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384: 1885–1898.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2102214](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2102214).
108. Nasreen, S., He, S., Chung, H., Brown, K., Gubbay, J. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada. *medRxiv preprint*, July 3 2021.  
[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v1).
109. Abu-Raddad, L., Chemaitelly, H. and Butt, A. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med* 2021;385:187–9.  
[www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2104974](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2104974).
110. EMA. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, April 7, 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood](http://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood).
111. EMA AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: benefits and risks in context, April 24, 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context](http://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context).
112. Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T., Karin Weisser, K., Kyrle, P. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2092–101.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840).
113. EMA. Vaxzevria safety update of 8 September 2021.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf).

114. Arepally, GM., Ortel, TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood*. 2021; 138: 293–298.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34323940/>.
115. Pavord, S., Scully, M., Hunt, BJ., Lester, W., Bagot, C. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 August 11.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109908](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109908).
116. Bhuyan, P., Medin, J., Gomes da Silva, H., Yadavalli, M., Shankar N et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. *Lancet* July 27, 2021.  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01693-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01693-7/fulltext).
117. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, 20 April 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood](http://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood).
118. EMA. Vaxzevria: EMA advises against use in people with history of capillary leak syndrome, 11 June 2021.  
[www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-ema-advises-against-use-people-history-capillary-leak-syndrome](http://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-ema-advises-against-use-people-history-capillary-leak-syndrome).
119. EMA. EMA advises against use of COVID-19 Vaccine Janssen in people with history of capillary leak syndrome, 9 July 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-covid-19-vaccine-janssen-people-history-capillary-leak-syndrome](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-covid-19-vaccine-janssen-people-history-capillary-leak-syndrome).
120. EMA. Vaxzevria: warning for Guillain-Barre syndrome, 9 July 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021).
121. EMA. COVID-19 vaccine Janssen safety update 11 August 2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf).

122. FDA. The FDA is announcing revisions to the vaccine recipient and vaccination provider fact sheets for the Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine to include information pertaining to an observed increased risk of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following vaccination, 13 July 2021. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021).
123. Woo, E. A., Mba-Jonas, A., Dimova, R., Alimchandani, M., Zinderman, C. et al. Association of Receipt of the Ad26.COVS COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA* Oct 7, 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785009>.
124. Centres for Disease Control and Prevention (CDC) COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of PfizerBioNTech COVID-19 Vaccine: United States, December 14–23, 2020. *MMWR*. 2021; 70 (2): 46–52. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm).
125. Centres for Disease Control and Prevention (CDC) COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine: United States, December 21, 2020 - January 10, 2021. *MMWR*. 2021; 70 (4): 125–129. [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm).
126. Shimabukuro, T., Nair, N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA* 2021;325:780–781. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776557>.
127. Castells, M. and Phillips, E. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines, *N Engl J Med* 2021;384:643-9. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra2035343](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra2035343).
128. EMA Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis, 7 July 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis](http://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis).

129. Mevorach, D., Anis, E., Cedar, N., Bromberg, M., Haas, E. et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, October 6, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614328/>.
130. Simone, A., Herald, J., Chen, A., Gulati, N., Yuh-Jer, Shen, A. et al. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 Years or older. *JAMA*, October 4, 2021.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2784800>.
131. Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman, J. et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*, 2021 August 25.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2110475](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2110475).
132. Folkhälsomyndigheten. Användningen av Modernas vaccin mot covid-19 pausas för alla som är födda 1991 och senare. 6 oktober 2021. [www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/oktober/anvandningen-av-modernas-vaccin-mot-covid-19-pausas-for-alla-som-ar-fodda-1991-och-senare/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/oktober/anvandningen-av-modernas-vaccin-mot-covid-19-pausas-for-alla-som-ar-fodda-1991-och-senare/).
133. Public Health Ontario. Myocarditis and Pericarditis Following Vaccination with COVID-19 mRNA Vaccines in Ontario: December 13, 2020 to August 7, 2021.  
[www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-myocarditis-pericarditis-vaccines-epi.pdf?sc\\_lang=en](http://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-myocarditis-pericarditis-vaccines-epi.pdf?sc_lang=en).
134. Blumenthal, K., Freeman, E., Saff, R., Robinson, L., Wolfson, A. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2021;384:1–5.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2102131](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2102131).
135. EMA. COVID-19 vaccine safety update, Vaxzevria, 11 November, 2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf).



136. EMA. COVID-19 vaccine Janssen safety update 6 October 2021. [www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-6-october-2021\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-6-october-2021_en.pdf).
137. Läkemedelsverket. Inrapporterade misstänkta biverkningar – coronavacciner 24 november 2021. [www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus/coronavaccin/inrapporterade-misstankta-biverkningar---coronavacciner#hmainbody1](http://www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus/coronavaccin/inrapporterade-misstankta-biverkningar---coronavacciner#hmainbody1).
138. Menni, C. Kerstin, Klaser, K., May, A., Polidori, L., Capdevila, J. et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:939–49. [www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00224-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00224-3/fulltext).
139. Israel, A., Shenhar, Y., Gren, I., Merzon, E., Golan-Cohen, A. et al. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. medRxiv August 22, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.19.21262111v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.19.21262111v1).
140. Thomas, S., Moreira, E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med* September 15, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110345](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110345).
141. Mizrahi, B., Lotan, R., Kalkstein, N., Peretz, A., Perez, G. et al. Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time-from-vaccine. *Nature Com* November 4, 2021. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569006/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569006/).
142. Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y., Bodenheimer, O., Freedman, L. et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med* October 27, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228).
143. Levin, E., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V. et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months, *N Engl J Med* 2021, October 6. [www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114583](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114583).

144. Suthar, M., Arunachalam, P., Hu, M., Reis, N., Trisal, M. et al. Durability of immune responses to BNT162b2 mRNA vaccine. *bioRxiv* September 30, 2021, [www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.30.462488v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.30.462488v1).
145. Ciabattini, A., Pastore, G., Fiorino, F., Polvere, J., Lucchesi, S. et al. Evidence of SARS-CoV-2-Specific Memory B Cells Six Months After Vaccination With the BNT162b2 mRNA Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(3751). [www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.740708/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.740708/full).
146. Goel, R., Painter, M., Apostolidis, S., Mathew, D., Meng, W. et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* 2001; 374:1214-31 [www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abm0829](http://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abm0829).
147. Tartof, S., Slezak, J., Fischer, H., Hong, V., Ackerson, B. et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021; 398: 1407–1416. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02183-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02183-8/fulltext).
148. Chemaitelly, H. et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021 October 6. [www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114114](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114114).
149. Sahly, H., Baden, L., Essink, B., Doblecki-Lewis, S., Martin, J. et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med* 2021;385;1774–85. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113017](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113017)
150. Baden, L., El Sahly, H., Essink, B., Follmann, D., Neuzil, K. Phase 3 Trial of mRNA-1273 During the Delta-variant Surge. *N Engl J Med* November 3, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2115597](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2115597).
151. Doria-Rose, N., Suthar, M., Makovski, M., O’Connel, S., McDermott, A. et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* June 10, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2103916](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2103916).

152. Pegu, A., O'Connell, S., Schmidt, S., O'Dell, S., Talana, C. et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021; 373:1372-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385356/>.
153. Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F. et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. medRxiv September 21, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v1).
154. Barouch, D., Stephenson, K., Sadoff, J., Yu, J., Chang, A. et al. Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med* July 28, 2021. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108829Janssen](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108829Janssen).
155. Cohn, B., Cirillo, P., Murphy, C., Krigbaum, N. and Wallace, A. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science* November 4, 2021, [www.science.org/doi/10.1126/science.abm0620](http://www.science.org/doi/10.1126/science.abm0620).
156. Nordström, P., Ballin, M., and Nordström, A. Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study. *Lancet* preprint October 25, 2021 [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3949410](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410).
157. EMA. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. October 4, 2021. [www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters](http://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters).
158. EMA. Assessment variation- report Comirnaty- third booster dose. Procedure No. EMEA/H/C/005735/II/0067 [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0067-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0067-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
159. FDA authorizes booster dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for certain populations. September 22, 2021. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations).

160. PfizerBioNTech pressrelease October 21, 2021.  
[www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing).
161. Frenck, R., Walsh, E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A. et al. SARS-CoV-2 neutralization with BNT162b2 vaccine dose 3. *N Engl J Med*, October 23, 2021.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2113468](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2113468).
162. Bar-On, Y., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L. et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, September 15, 2021.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255).
163. Barda, N., Dagan, N., Cohen, C., Hernán, M., Lipsitch, M. et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021;398:2093-100.  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02249-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02249-2/fulltext).
164. Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Alapi, H., Katz, R., Herzel, E. et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nature Med*. November 2, 2021.  
[www.nature.com/articles/s41591-021-01575-4](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01575-4).
165. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Gower, C., Ramsay, M. et al. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *medRxiv*, November 15, 2021.  
[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266341v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266341v1).
166. Gardner, BJ., Kilpatrick, AM. Third doses of COVID-19 vaccines reduce infection and transmission of SARS-CoV-2 and could prevent future surges in some populations: a modeling study. *medRxiv* October 26, 2021.  
[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.25.21265500v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.25.21265500v1).
167. FDA Moderna COVID-19 vaccine. October 20, 2021.  
[www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine](http://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine).

168. FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines, October 2021.  
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>.
169. Flaxman, A., Marchevsky, N., Jenkin, D., Aboagye, J., Alley, P. et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* 2021; 398:981–90.  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01699-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01699-8/fulltext).
170. Pressrelease Novavax, 5 augusti 2021.  
<https://ir.novavax.com/2021-08-05-Novavax-Announces-COVID-19-Vaccine-Booster-Data-Demonstrating-Four-Fold-Increase-in-Neutralizing-Antibody-Levels-Versus-Peak-Responses-After-Primary-Vaccination>.
171. Hall, V., Ferreira, V., Ku, T., Ierullo, M., Majchrzak-Kita, B. et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* Aug 11, 2021.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462).
172. Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J. et al. Three Doses of a mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* August 12, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161700/>.
173. FDA authorizes additional vaccine dose for certain immunocompromised individuals. Press announcement, August 12 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>.
174. Atmar, R., Lyke, K., Deming, M., Jackson, L., Branche, A. et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. *Med Rxiv* October 13, 2021.  
[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2).

175. World-first COVID-19 vaccine booster study launches in UK. Press release, Department of Health and Social Care, May 15, 2021. [www.gov.uk/government/news/world-first-covid-19-vaccine-booster-study-launches-in-uk](http://www.gov.uk/government/news/world-first-covid-19-vaccine-booster-study-launches-in-uk).
176. Munro, A., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P., Babbage, G. et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* December 2, 2021. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext).
177. Moderna announces positive initial booster data against SARS-CoV-2 variants of concern. Pressrelease May 5, 2021. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-initial-booster-data-against-sars-cov/>.
178. Choi, A., Koch M., Wu, K., Chu, L., Ma, L. et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Med*, September 15, 2021. [www.nature.com/articles/s41591-021-01527-y](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01527-y).
179. Pfizer and BioNTech provide update on booster program in light of the delta-variant. Pressrelease 8 juli 2021. <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-provide-update-booster-program-light-delta/>.
180. ICMRA Covid-19 vaccine development: Future steps Workshop. June 24, 2021. [www.icmra.info/drupal/covid-19/24june2021](http://www.icmra.info/drupal/covid-19/24june2021).
181. Krause, P., Fleming, T., Longini, I., Peto, R., Briand, S. et al. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med* 2021;385:179–86. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2105280](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2105280).

182. Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S., Cossmann, A., Odak, I., Stankov, M. et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine*, July 2021. [www-nature-com-s.vpn.sdu.edu.cn/articles/s41591-021-01449-9](http://www-nature-com-s.vpn.sdu.edu.cn/articles/s41591-021-01449-9).
183. Normark, J., Vikström, L., Gwon, Y-D., Persson, I-L., Edin, A. et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. *New Engl J Med* July 15, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260850/>.
184. Borobia, A., Carcas, A., Pérez-Olmeda, M., Castano, L., Bertran, M. et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398: 121–130. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01420-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01420-3/fulltext).
185. Groß, R., Zandoni, M., Seidel, A., Conzelmann, C., Gilga, A. et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. medRxiv preprint, June 1, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.30.21257971v1.full](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.30.21257971v1.full).
186. Hillus, D., Schwarz, T., Tober-Lau, P., Vanshylla, K., Hastor, H. et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1255–65. [www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00357-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00357-X/fulltext).
187. Liu, X., Shaw, R., Stuart, A., Greenland, M., Dinesh, T. et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; 398:856-69. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01694-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01694-9/fulltext).
188. ISRCTN registry. Comparing coronavirus (COVID-19) vaccine schedule combinations. (Com-COV study). <https://doi.org/10.1186/ISRCTN69254139>.

189. Gram, M., Nielsen, J., Schelde, A., Nielsen, K., Rask, I. et al. Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA covid-19 vaccine as the second dose. medRxiv July 18, 2021.  
[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.26.21261130v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.26.21261130v1).
190. Nordstrom, P., Ballin, M. and Nordstrom, A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. *Lancet Reg Health*. September 28, 2021. [www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(21\)00235-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(21)00235-0/fulltext).
191. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. October 29, 2021. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age).
192. Walter, E., Talat, K., Sabharwal, C., Gurtman, A., Lockhart, S. et al. Evaluation of BNT162b2 covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med*, November 9, 2021.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116298](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116298).
193. EMA. Comirnaty covid-19 vaccine: EMA recommends approval for children 5 to 11 years of age, News November 25, 2021.  
[www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20](http://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20).
194. Joubert, E., Kekeh, A. and Amin C. COVID-19 and Novel mRNA Vaccines in Pregnancy: An Updated Literature Review. *BJOG* October 15, 2021.  
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16973>.
195. Embi, P., Levy, M., Naleway, A., Patel, P., Gaglani, M. et al. Effectiveness of 2-dose vaccination with mRNA covid-19 vaccines against covid-19-associated hospitalizations among immunocompromised adults – nine states, January–September 2021. *MMWR*, November 2, 2021.  
[www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7044e3.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7044e3.htm).



196. Di Fusco, M., Moran, M., Cane, A., Curcio, D., Kahn, F. et al. Evaluation of Covid-19 vaccine breakthrough infections among immunocompromised patients fully vaccinated with BNT162b2, *J Med Economics* 2021;24;1248-60.  
[www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.2002063](http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.2002063).
197. Lazarus, R., Baos, S., Cappel-Porter, H., Math, M.; Carson-Stevens, A. et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* November 11, 2021,  
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02329-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02329-1/fulltext).
198. Toback, S., Galiza, E., Cosgrove, C., Galloway, J., Goodman, A. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Resp Med* November 17, 2021, [www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00409-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00409-4/fulltext).
199. Izikson, R., Brune, D., Bolduc, J-S., Bourron, P, Fournier, M. et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults  $\geq 65$  years of age: a Phase II, open-label study. *medRxiv*, October 29, 2021. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.29.21265248v1.full.pdf](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.29.21265248v1.full.pdf).
200. Krammer, F., Srivastava, K., Alshammery, H., Amoak, o A., Mahmoud, H., Awawda, M. et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384;14.  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2101667](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2101667).
201. Prendecki, M., Clarke, C., Brown, J., Cox, A., Gleeson, S. et al. of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet* 2021; 397: 1178-81. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00502-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00502-X/fulltext).

202. Mathioudakis, A., Ghrew, M., Ustianowski, A., Ahmad, S., Borrow, R. et al. Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey. *Life (Basel)* 2021; 11:249.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803014/>.
203. 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, March 25.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766944/>.
204. 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, April 30.  
<https://science.sciencemag.org/content/372/6549/1418>.
205. Bozio, C., Grannis, S., Naleway, A., Ong, T., Butterfield, K. et al. Laboratory-confirmed Covid-19 among adults hospitalized with covid-19-like illness with infection-induced or mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2 immunity – Nine states, January–September 2021. *MMWR* October 12, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34735425/>.
206. Earle, K., Ambrosino, D., Fiore-Gartland, A., Goldblatt, D., Gilbert, P., Siber, G. et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021; 39:4423–28.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142841/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142841/).
207. Houry, D., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T., Wheatley, A. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection, *Nature Med* 2021;27:1205–1211.  
[www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8.pdf](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8.pdf).
208. Gilbert, P., Montefiori, D., McDermott, A., Fong, Y., Benkeser, D. et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial. *Science*, 23 November 2021.  
[www.science.org/doi/10.1126/science.abm3425](http://www.science.org/doi/10.1126/science.abm3425).
209. Feng, S., Phillips, D., White, T., Sayal, H., Aley, P. et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021; 27:2032–40.  
[www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1](http://www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1).

210. Mattiuzzo, G., Bentley, E., Hassall, M., Routley, S., Richardson, S. et al. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. WHO/BS.2020.2403. WHO Expert committee on biological standardization, Geneva 8–9 December 2020.  
[www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403](http://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403).
211. Barclay, W., Kellam, P., Moss, P., Lopez-Bernal, J., Ramsey, M. and Zambon M. How long will vaccines continue to protect against COVID? PHE, July 30, 2021.  
[www.gov.uk/government/publications/how-long-will-vaccines-continue-to-protect-against-covid-19-30-july-2021](http://www.gov.uk/government/publications/how-long-will-vaccines-continue-to-protect-against-covid-19-30-july-2021).
212. Poland, G., Ovsyannikova I, 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/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200305/).
213. 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/>.

# 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.

# Statens offentliga utredningar 2022

---

## Systematisk förteckning

---

### **Justitiedepartementet**

Förbättrade åtgärder när barn misstänks  
för brott. [1]

En skärpt syn på brott mot  
journalister och utövare av vissa  
samhällsnyttiga funktioner. [2]

### **Socialdepartementet**

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