

RAPPORT

2020

KORONAVAKSINASJONSPROGRAMMET

Folkehelseinstituttets foreløpige
anbefalinger om vaksinasjon
mot covid-19 og om prioritering
av covid-19-vaksiner, versjon 2

15. desember 2020

Koronavirusvaksine

Folkehelseinstituttets foreløpige
anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19
og om prioritering av covid-19-vaksiner,
versjon 2

15. desember 2020

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Koronavaksinasjonsprogrammet

Desember 2020

Tittel:

Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19 og om prioritering av covid-19-vaksiner, versjon 2, 15. desember 2020

Oppdragsgiver: Helse- og Omsorgsdepartement

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Søimer

Grafisk design omslag:

Fete Typer

Sitering: Folkehelseinstituttet, "Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19 og om prioritering av covid-19-vaksiner, versjon 2", Rapport 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

1. Innledning	5
2. Prioritering og målsettingen med koronavaksinasjonen	6
2.1 Helseprioriteringer	7
2.2 Eksisterende retningslinjer for prioriteringer av pandemivaksiner i Norge	7
2.3 Knapphet på hva?	8
2.4 Mål	8
3. Grunnleggende verdier	9
4. Vaksineutvikling og vurderinger rundt vaksinene	10
4.1 Utvikling og godkjenning av vaksiner	10
4.2 Covid-19 vaksinekandidater	11
4.2.1 Vaksineplattformer	11
4.2.2 Immunrespons etter vaksinasjon	13
4.2.3 Covid-19 vaksinekandidater i kliniske studier	14
4.2.4 Hvilken kunnskap kan de pågående fase 3 kliniske studiene gi om sikkerhet og effekt?	24
4.2.5 Oppfølging av kvalitet av vaksiner etter godkjenning	24
4.2.6 Oppfølging av sikkerhet av vaksiner etter godkjenning	25
5. Vurderinger av risiko for sykdom og smitte	25
5.1 Grupper med økt risiko for alvorlig forløp og død	25
5.1.1 Risiko og alder	26
5.1.2 Risiko og underliggende sykdommer	26
5.1.3 Andre grupper som kan ha økt risiko	28
5.1.4 Barn og unge	29
5.1.5 Gravide	30
5.2 Yrker med mulig økt risiko for smitte	30
5.2.1 Helsepersonell	30
5.2.2 Yrkesgrupper som er kritiske for samfunnets funksjon	32
5.2.3 Andre yrkesgrupper med mulig økt risiko for smitte	32
5.3 Geografiske ulikheter i smitte	33
5.4 Andre lands vurderinger av risikogrupper	34
6. Modellering av vaksinasjonsstrategier mot COVID-19 i Norge	34
6.1 Formål og fremgangsmåte	34
6.2 Vaksinasjonsstrategier	36
6.3 Vaksineeffekt	38
6.4 Vaksineopptak	39

6.5 Vaksiner og kapasitet for vaksinasjon	39
6.6 Epidemiologisk situasjon.....	40
6.8 Flokkimmunitet.....	40
6.7 Usikkerhet og fortolkning	41
7. Samfunnsøkonomiske vurderinger.....	41
7.1 Hva er formålet med en samfunnsøkonomisk analyse?	41
7.2 Hva er de samfunnsøkonomiske virkningene av vaksiner mot covid-19?	42
8. Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger og prioriteringer.....	44
8.1 Generelt om anbefalinger og prioriteringer	44
8.2 Foreløpige anbefalte grupper	44
8.3 Foreløpige prioriteringer	46
8.3.1 Prioriteringer i henhold til smittesituasjonen	46
8.3.2 Prioriteringer og distribusjon fra Folkehelseinstituttet til kommunene og helseforetakene.....	47
8.3.3 Prioritering i henhold til geografiske ulikheter i smittepress	48
8.3.4 Prioritering mellom gruppene med økt risiko for alvorlig forløp.....	48
8.3.5 Prioriteringer mellom ulike grupper helsepersonell	49
9. REFERANSER	50
Appendiks 1 Operasjonalisering av risikotilstander hos voksne i Beredt-C-19 basert på definisjonen i Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19 og om prioritering av covid-19-vaksiner	58
Appendiks 2 Oversikt over yrkesgrupper som inngår i definisjonen av helsepersonell ...	60
Appendiks 3 Beskrivelse av de matematiske modeller	63
Appendiks 4 Modelleringsresultater.....	67
Baseline, null-scenarioer	67
Optimale strategier	70
Vaksinasjon og timing av epidemien.....	71
Er det stor forskjell mellom strategienes effekt?	71
Flokkimmunitet.....	72
Hvilken modell skal foretrekkes når det er ulike konklusjoner?	72
Begrensninger og fortolkning	73
Supplerende Tabell: Optimal strategi for alle scenarioer-minimering av dødsfall	98

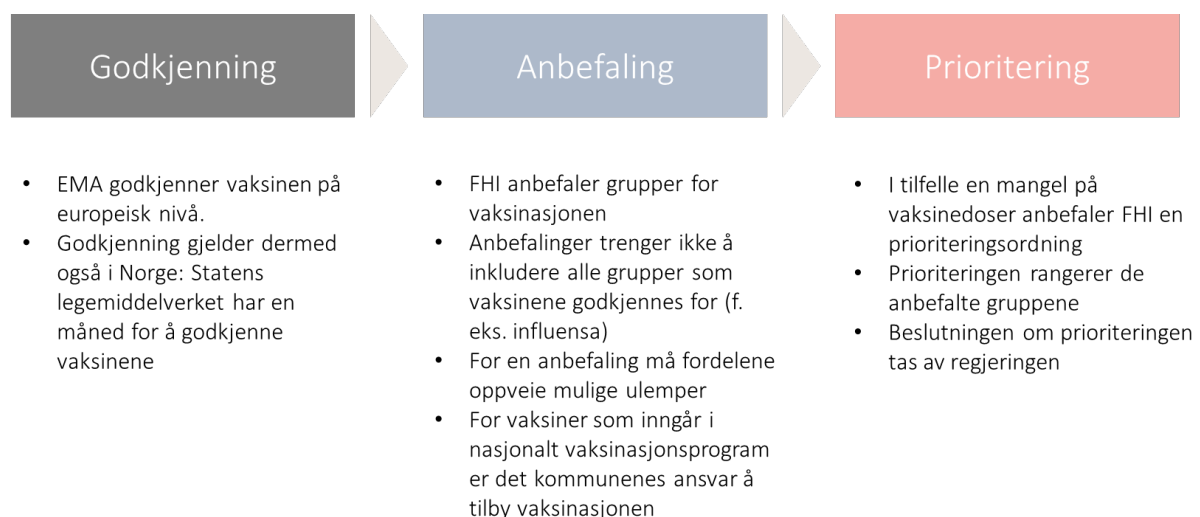
1. Innledning

Dette dokumentet beskriver hvilke grupper i befolkningen som anbefales vaksinasjon mot covid-19 når godkjente vaksiner foreligger og hvilke grupper som bør prioriteres så lenge antall tilgjengelige vaksinedoser er begrenset.

Regjeringen har besluttet at vaksine mot SARS-CoV-2 skal tilbys gjennom det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Vaksine blir tilgjengelig gjennom en felles europeisk anskaffelsesprosess. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) godkjenner vaksinene med en påfølgende norsk godkjenning fra Statens legemiddelverk, og der defineres hvilke aldersgrupper godkjenningen gjelder for.

Folkehelseinstituttet gir anbefalinger om målsetting for vaksinasjonsprogrammet og hvem som er målgrupper for vaksinasjon. Folkehelseinstituttet gir også anbefalinger om hvem som bør prioriteres for vaksinasjon når vaksine ikke er tilgjengelig for alle i målgruppene. Det er regjeringen som beslutter mål og prioriteringer. Helse og omsorgsministeren uttalte regjeringens foreløpige beslutning i sin tale 4. desember at det viktigste målet er å redusere risiko for død og alvorlig sykdom, og at i tråd med Folkehelseinstituttets anbefaling vil vi i dagens smittesituasjon tilby risikogruppene vaksine først og deretter helsepersonell. Personer i sykehjem og de aller eldste vil bli prioritert tidlig i vaksinasjonsforløpet. Deretter følger andre eldre over 64 år og personer i alderen 18-64 år med bestemte sykdommer. Foreløpig er ikke helsepersonell prioritert høyere enn disse gruppene, men den kan bli endret dersom smitten øker og når vi vet mer om hvordan vaksinene virker.

En anbefaling om vaksinasjon baserer seg på at den forventede nytten er større enn risikoen. Det vil si at særlig grupper som er utsatt for økt risiko for alvorlig forløp og død av covid-19, og en økt risiko for å bli smittet kan bli anbefalt å ta vaksinen. All vaksinasjon er frivillig i Norge, og det gjelder også for koronavaksinene. Prosessen beskrives skjematisk i figur 1 nedenfor.



Figur 1. Oversikt over godkjenning, anbefaling og prioritering av covid-19 vaksiner

Folkehelseinstituttet anbefaler vaksinene til grupper av befolkningen basert på en vurdering av nytte ved vaksinasjon, opp mot risiko disse gruppene har for å bli smittet, bli (alvorlig) syk, dø eller for å smitte andre. En anbefaling om å la seg vaksinere vil ikke gå utover den gruppen vaksinene er godkjent for, men i mange situasjoner vil en anbefaling være snevrere enn det vaksinene er godkjent for. Et eksempel er vaksinering mot sesonginfluensa hvor Folkehelseinstituttet anbefaler eldre, visse risikogrupper og helsepersonell å la seg vaksinere, men vaksinen kan tas av og er godkjent for bruk i størstedelen av befolkningen. For nye covid-19 vaksiner (som for alle vaksiner) kan det i en relativt lang periode selv etter godkjenning være grunn til å vurdere nøye hvilke grupper som skal anbefales vaksine da det vil foreligge mindre informasjon om effekt i alle grupper og sikkerhet til å begynne med.

Prioritering derimot handler om hvilke grupper som skal vaksineres først. Dette er viktig ved redusert tilgang på vaksine i forhold til behov. Det er sannsynlig at dette vil være situasjonen relativt lenge etter at vaksinene er godkjent, selv om flere produsenter velger å ta risikoen med å starte opp produksjonslinjene før endelig godkjenning.

Vi vil kunne få flere vaksiner godkjent. Disse vil kunne ha ulike egenskaper, og kunnskapen om de enkelte vaksinenes effekt og sikkerhet i ulike grupper vil kunne variere. Dette gjør at anbefalinger og prioriteringsrekkefølger mellom de ulike vaksinene kan variere.

Å bestemme hvem som skal få vaksinen(e) først når de(n) blir tilgjengelig er en krevende prosess og skal derfor være så transparent som mulig. Folkehelseinstituttet har lagt følgende elementer til grunn for beslutningen:

- Etiske vurderinger, av en ekstern rådgivningsgruppe som definerer målene og underliggende premisser for vaksinasjonen
- En oppsummering av kunnskapen vi har om vaksinene per i dag
- En oppsummering av kunnskap om, beskrivelse og definisjon av risikogrupper og særskilte grupper
- En beskrivelse av hvordan matematiske modeller brukes til å vurdere ulike vaksinasjonsscenarier
- En beskrivelse av de samfunnsøkonomiske konsekvensene som utredes i forbindelsen med vurderingen av ulike vaksinasjonsscenarier

Dokumentet konkluderer med en oversikt over anbefalte grupper og skisserer hvilke kriterier som bør legges til grunn for prioriteringen.

Gitt den store mengden av ubesvarte spørsmål rundt vaksinenes tilgjengelighet og effekt i ulike grupper og pandemiens forløp i de kommende måneder vil det være behov for å oppdatere anbefalingene våre når ny kunnskap blir tilgjengelig. Anbefalingene fremstår derfor som foreløpige også i denne versjonen av vår rapport, og det legges opp til en jevnlig revurdering for å se om konklusjonene våre må oppdateres i lys av ny informasjon.

2. Prioritering og målsettingen med koronavaksinasjonen

Den følgende diskusjonen er basert på en helhetlig vurdering der mange hensyn er ivaretatt. Et av innspillene er råd og vurderinger fra en ekstern ekspertgruppe for etikk og prioritering. Ekspertgruppens sammensetning og fullstendige vurderinger er tidligere publisert i en separat rapport (1).

2.1 Helseprioriteringer

Ved knapphet på vaksiner, vil det å gi vaksiner til noen samtidig kunne innebære at andre ikke får. Man blir altså tvunget til å prioritere. Under koronapandemien opplever selv mange høyinntektsland en reell mangel på helsearbeidere, medikamenter og utstyr, hvilket gjør det helt nødvendig med åpne og rettferdige helseprioriteringer. Norge benytter tre kriterier for å veilede prioriteringer i den offentlige helsetjenesten:

En, i henhold til *nyttekriteriet* bør man prioritere mer over mindre effektive tiltak. To, i henhold til *ressurskriteriet*, bør man prioritere rimeligere over dyrere tiltak. Tre, ifølge *alvorlighetskriteriet*, bør man prioritere mer alvorlige over mindre alvorlige tilstander.

Disse tre kriteriene skal vurderes samlet (snarere enn hver for seg), og de gjelder både på gruppe- og individnivå. På gruppenivå og under visse betingelser uttrykker de to første kriteriene kostnadseffektivitet: Det vil si at kostnaden av et tiltak skal stå i et rimelig forhold til effekten. Det tredje kriteriet, alvorlighetskriteriet, innebærer at man enkelte ganger kan og bør prioritere mindre kostnadseffektive inngrep hvis alvorlighetsgraden tilsier det. Disse tre kriteriene er forankret i lovverket (2), og de gir viktig veiledning i hvilke former for behandling, medikamenter og øvrige tiltak man bør kunne tilby i den nasjonale helsetjenesten.

2.2. Eksisterende retningslinjer for prioriteringer av pandemivaksiner i Norge

Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer spesifiserer noen ytterligere hensyn for prioriteringer under en pandemi (3):

Tilbud om behandling eller vaksine ved ressursknapphet bør følge de samme prinsipper som ellers, der man normalt prioriterer grupper som er spesielt i risiko for å få sykdommen eller har sterkest medisinsk indikasjon, utøvende helsepersonell og definerte nøkkelpersoner, og deretter resten av befolkningen (HOD 2019, 40)

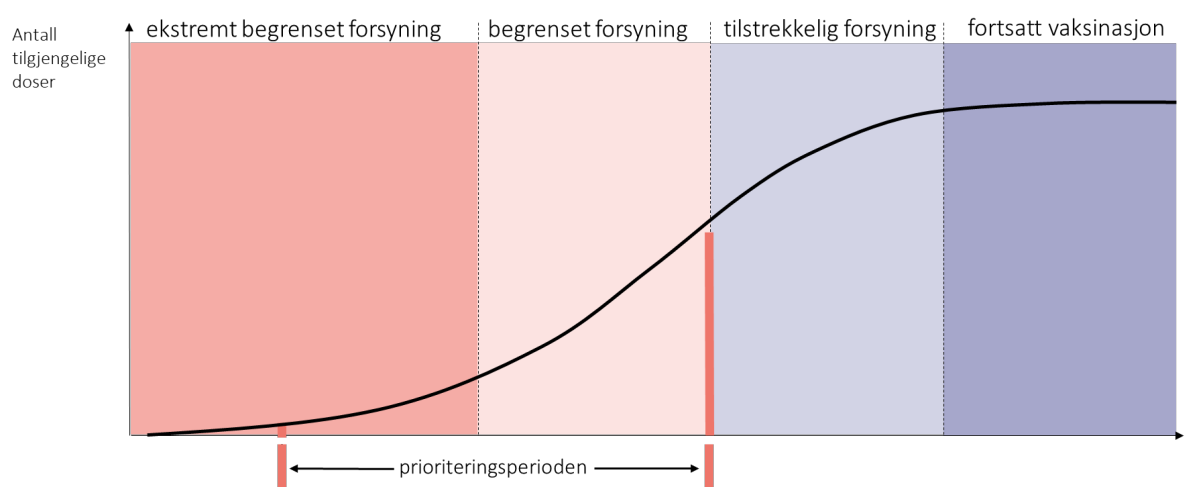
En slik prioriteringsrekkefølge reflekteres også i tidligere pandemisituasjoner. Mest nærliggende er svineinfluensapandemien i 2009–2010, hvor man prioriterte helsearbeidere og høyrisikoindivider. Prioriteringsrekkefølgen utgjør også grunnlaget for Den nasjonale beredskapsplanen for pandemisk influensa (4).

Det er imidlertid noen viktige forskjeller mellom pandemisk influensa og pandemisk covid-19. Man har mye kunnskap om pandemisk influensa, det finnes eksisterende program for sesongvaksinasjon, og risikogruppene er veletablerte. Kunnskapen om pandemisk covid-19 er fortsatt mangelfull. Videre er risikogruppene for covid-19 ikke identisk med pandemisk influensa (se kapittel 5.1 nedenfor). Dessuten er Norge allerede langt inne i en covid-19 pandemi. Følgelig vil ikke koronavaksinasjonsprogrammet forhindre behovet for omfattende smitteforebyggende tiltak, men snarere legge grunnlag for at de langsomt kan oppheves.

Mer overordnet er det også relevante forskjeller mellom prioriteringer av vaksiner, og øvrige prioriteringer. Selv om det alltid har vært forutsetning for å inkludere en vaccine i vaksinasjonsprogrammet at den som vaksineres skal ha en egennytte, så kan vaksiner likevel i tillegg gi en samfunnsrelevant effekt i form av flokkbeskyttelse. Vaksinasjon er dessuten et forebyggende tiltak og målene for et vaksinasjonsprogram er ofte bredere enn målene for et helsevesen og forutsetter en vurdering av indirekte nytte og velferd.

2.3. Knapphet på hva?

Covid-19-pandemien har resultert i en knapphet på en rekke helseressurser over hele verden. For koronavaksinasjonsprogrammet er ressursen som det forventes å være *initial* mangel på selve vaksinen. Denne mangelen på vaksiner kan være midlertidig, ettersom flere doser vil bli tilgjengelig over tid. Samtidig kan vi ikke se bort fra en situasjon der viruset endrer seg, slik at nye vaksiner må utvikles og at man vil befinne seg i en situasjon med konstant mangel på vaksiner over lang tid. Infrastrukturen som vil være nødvendig for å gjennomføre vaksinasjonen kan også bli utsatt for knapphet, men i mindre grad enn tilgangen til vaksinen. Det antas at det er først og fremst i den innledende fasen at man kan være tvunget til å bestemme hvem som skal motta vaksinen først (se Figur 2 nedenfor), og det er derfor et behov for å etablere prioriterte grupper i denne første fasen.



Figur 2. Forventet tilgang på covid-19 vaksiner over tid. Y-aksen viser mengden tilgjengelige vaksinedoser, mens x-aksen viser tid. Det vil være en innledende knapphetsfase hvor man må prioritere. Med tiden forventer man imidlertid at det vil være tilstrekkelig tilgang til vaksiner for alle.

2.4 Mål

Som nevnt innebærer helseprioriteringer at man bør gjøre det viktigste først. Følgelig bør man være beredt til å svare på hva som er de viktigste målene for det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Å sette slike mål er utfordrende fordi mange viktige individuelle og samfunnsmessige interesser står på spill samtidig.

Regjeringens langsiktige strategi for covid-19 tar sikte på å: «ivareta helse, redusere forstyrrelser i samfunnet og beskytte økonomien» (5), samt å unngå en overbelastning av helsevesenet. Folkehelseinstituttet anbefaler derfor fem mål og en ramme for covid-19 vaksinasjonsprogrammet. Målene er rangert:

1. Redusere risiko for død
2. Redusere risiko for alvorlig sykdom
3. Opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur
4. Beskytte sysselsettingen og økonomien
5. Gjenåpne samfunnet

Rammen er at vaksineringsen, i tråd med de fem målene, ikke bør innebære diskriminering eller forverring av eksisterende ulikheter. Der det er mulig, bør alle de fem målene ivaretas samtidig. Folkehelseinstituttet anbefaler imidlertid at når to eller flere av målene kommer i konflikt, så bør man prioritere det høyest rangerte målet.

De relevante effektene av vaksinasjonsprogrammet kan være både direkte (for den som blir vaksinert) og indirekte (for andre enn den som blir vaksinert). For eksempel kan en direkte reduksjon i risikoen for død ha den indirekte effekten at samfunnet gradvis kan komme tilbake til en normalfunksjon. På denne måten vil en direkte målsetting om å redusere risiko for død også indirekte hjelpe de dårligst stilte i samfunnet, som i sin tur har blitt hardest rammet av de gjeldende smitteverntiltakene.

3. Grunnleggende verdier

Å bestemme hvem som skal få vaksinen først innebærer vanskelige valg. Man bør likevel gjøre disse valgene tydelig for å sikre at de knappe vaksineressursene blir brukt på en best mulig måte. Fordelingen av covid-19-vaksiner bør styres etter vår beste tilgjengelige kunnskap. Likevel kan ikke slike prioriteringer gjøres på bakgrunn av kunnskap alene, særlig når kunnskapsgrunnlaget er såpass mangelfullt. Spørsmålet om hvordan man *bør* håndtere denne pandemien generelt, og covid-19-vaksinene mer spesifikt, er grunnleggende sett et etisk spørsmål (6). Denne etiske oppgaven inkluderer en klar beskrivelse av de verdiene som skal gi veiledning i prioriteringsrekkefølgen av covid-19-vaksiner i Norge. Klare og tydelige verdier vil støtte effektive og pålitelige prioriteringssystemer, samt innby til tillit blant Norges borgere (2). Folkehelseinstituttet har fått råd av en uavhengig og ekstern ekspertgruppe i formuleringen av verdiene som legges til grunn.

Vaksineprioriteringer krever at man hele tiden avveier hensynet til individet og samfunnet mot hverandre. På den ene siden er enkeltmennesket den mest grunnleggende moralske enheten.⁷ Det er individer som kan føle smerte, glede seg, tenke, sette seg mål og lide. Samtidig kommer vaksiner ikke bare mottakeren til gode. Vaksiner beskytter også andre mot smitte, reduserer sykdomsbyrden og en koronavaksine vil gi Norge muligheten til å gradvis gjenåpne samfunnet. Individ- og samfunnsperspektivet harmonerer ofte, men ikke alltid. Dermed er det desto viktigere å definere verdiene som skal styre prioriteringene. Etikk-rådgivningsgruppen har argumentert for at følgende fem verdier av særlig betydning for vaksineprioriteringene: *likeverd*, *velferd*, *likhet*, *tillit* og *legitimitet* (2;6;7).

For det første bør vaksineprioriteringene bygge på *likeverd*. Det innebærer at like tilfeller skal behandles likt. Kombinert med vår iboende verdi som mennesker, betyr likeverd derfor at alle mennesker teller like mye og fortjener lik respekt (7). I praksis betyr dette at man bør prioritere vaksiner i tråd med moralsk relevante kriterier og samtidig aktivt utelukke moralsk irrelevante eller diskriminerende kriterier. Kriterier som bryter med likeverd er for eksempel hudfarge, religion, inntekt og sosial status. Neste verdi er *velferd*. Å fremme velferd er begrunnet i en plikt om å gjøre andre godt, samt redusere skade. Det innebærer også at der det er mulig, bør man søke å vaksinere dem som har størst nytte av vaksinasjonen. En tredje verdi er *likhet*, noe som innebærer at der det er mulig, bør man søke å redusere ulikhet i helse og velferd (7). For eksempel vil koronavaksinasjonsprogrammet være gratis for den norske befolkningen. Videre retter likhet oppmerksomheten mot dem som av ulike grunner er dårligst stilt i samfunnet, det vil si dem som er i en mindre heldig eller fordelaktig posisjon på grunn av covid-19 pandemien eller de omfattende tiltakene for å motvirke den. For det fjerde bør vaksinasjonsprogrammet bygge på *tillit*. Tillit mellom alle parter er viktig. Tillit forutsetter

frivillighet, noe som sin tur innebærer at folk bør få velge om de ønsker å bli koronavaksinert. Tillit kan ikke forutsettes eller kreves, men må snarere opptjenes ved å følge de andre verdiene som er skissert ovenfor. Avslutningsvis bør prioriteringer være *legitime* for å sikre at den endelige prioriteringsrekkefølgen er funderte på god kunnskap, felles verdier, åpenhet og tilstrekkelig med innspill fra de berørte partene (7). Det er akkurat dette en prioriteringsrekkefølge skal forsøke å gi oss.

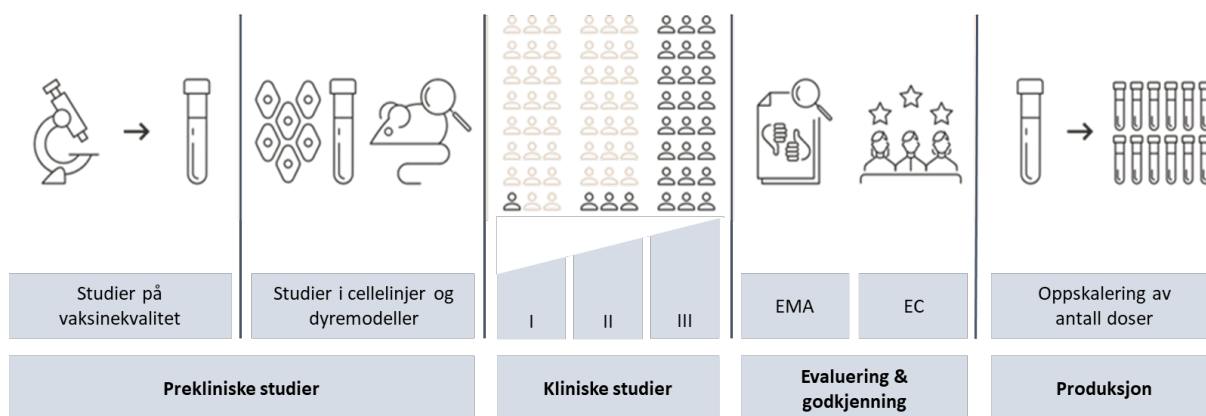
Ved å foreslå at disse verdiene legges til grunn for eksplisitte prioriteringskriterier, søker man å fremme åpne og rettfærdige prioriteringer og unngå at prioritetsgruppene blir rangert på bakgrunn av irrelevante, urettferdige, skjulte eller vilkårlige hensyn.

4. Vaksineutvikling og vurderinger rundt vaksinene

4.1 Utvikling og godkjenning av vaksiner

Målet i vaksineutvikling er å fremskaffe et produkt hvor nytten av vaksinasjon og beskyttelsen mot sykdommen det vaksineres mot er større enn risikoen for bivirkninger. Siden vaksiner er forebyggende legemidler og vanligvis gis til store grupper med friske personer, er toleransen for bivirkninger lavere enn for terapeutiske legemidler som gis til syke pasienter.

Før en vaksine kan godkjennes må det gjennomføres prekliniske og kliniske studier. I de prekliniske studiene av farmasøytisk kvalitet undersøkes de enkelte vaksinekomponentene, den endelige formuleringen og hele produksjonsprosessen i detalj. I tillegg undersøkes virkningsmekanismer, sikkerhet og effekt i dyremodeller. I de kliniske studiene i mennesker testes vaksinens sikkerhet først hos ganske få mennesker (fase 1), deretter testes sikkerhet og evnen til å indusere en immunrespons (fase 2). Klinisk effekt undersøkes i store placebo-kontrollerte kliniske studier (fase 3). De ulike fasene i utvikling og godkjenning av en vaksine er vist i figur 3. Vanligvis utføres de ulike fasene sekvensielt i rekkefølgen vist under, men for covid-19 vaksinekandidatene har flere av de ulike fasene pågått samtidig for å spare tid.



Figur 3. Prosess for utvikling og godkjenning av vaksiner (Modifisert fra EMA, <https://www.ema.europa.eu>)

Godkjenningsprosessen for vaksiner til bruk i EU/EØS-området foregår i det europeiske legemiddelsamarbeidet der Det europeiske legemiddelkontoret (*European Medicines Agency*, EMA) er koordinerende enhet. Legemiddelverket, som nasjonal myndighet, er en del av dette nettverket gjennom deltagelse i de ulike vitenskapelige komiteene. Det er komiteen for humane legemidler (CHMP) i EMA som utreder søknader om markedsføringstillatelse (MT) og gir en

anbefaling til EU-kommisjonen som formelt vedtar MT. MT vil gjelde i alle medlemsland, inkludert Norge. For å få en MT må det foreligge et positivt nytte-risikoforhold.

Legemiddelverket tar en aktiv rolle i det europeiske legemiddelsamarbeidet for å vurdere effekt og sikkerhet av vaksiner, og kontrollerer at vaksinene produseres etter kvalitetskrav (8).

Vanligvis leveres alle data i en søknad om MT inn samtidig og kan lede til en full eller betinget MT, avhengig av dokumentasjonspakken og kontekst.

En betinget MT kan utstedes i situasjoner der en sykdom utgjør en alvorlig trussel mot folkehelsen og der det ikke finnes andre behandlingsmuligheter, og baseres på mindre robuste data enn det som kreves for en full MT. For en betinget MT må følgende kriterier oppfylles:

- at den umiddelbare tilgjengeligheten gir mer nytte til folkehelsen enn risikoen ved å vente på mer fullstendige data
- at tilgjengelighet av vaksinen oppfyller et udekket medisinsk behov
- at produsenten kan levere fullstendige data i etterkant

En betinget MT må fornyes årlig frem til produsenten kan levere fullstendige data, dvs. oppfylle betingelser for tillatelsen. Etter dette kan en betinget MT omgjøres til en full MT.

Behandlingstiden for en søknad om MT (betinget eller full) er vanligvis 210 dager, men i praksis kan det ta opptil ett år siden søker må svare på flere spørsmål underveis. For legemidler (inkludert vaksiner) til covid-19, har EMA kortet ned behandlingstiden til rundt 150 dager. I en krisesituasjon som nå, tilbyr EMA i tillegg en løpende vurdering ("rolling review") av data for vaksine kandidater med lovende resultater fra pre-kliniske og innledende kliniske studier. Under en "rolling review" leveres dataene på kvalitet, effekt og sikkerhet inn fortløpende. Når dokumentasjonspakken vurderes å være komplett, vil produsenten formelt søke om MT. En slik søknad vil bli behandlet raskt. Denne ordningen vil derfor kunne forkorte behandlingstiden ytterligere. Selv om EMA har tilrettelagt for en raskere godkjenningssprosess av covid-19 vaksiner, vil det være tilsvarende krav til dokumentasjon som ved godkjenning av øvrige vaksiner under normale forhold. Prosessen vil kunne ta lenger tid dersom man må avvente mer robuste data, tilleggssanalyser eller inspeksjoner. Dokumentasjonspakken vil avgjøre om det kan gis en full eller betinget MT.

4.2 Covid-19 vaksine kandidater

4.2.1 Vaksineplattformer

Begrepet vaksineplattform brukes først og fremst om teknologier der en kan skifte ut det viruset man ønsker å lage en vaksine mot med et annet virus ved hjelp av relativt få endringer i produksjonslinjen. Dette gjør at vaksiner mot nye virus kan utvikles og produseres svært raskt hvis en plattform allerede er etablert og produksjonskapasitet foreligger (9). Det har derfor vært mulig å utvikle en rekke covid-19 vaksine kandidater på rekordtid basert på allerede etablerte vaksineplattformer. I tillegg har man kunnet bygge på verdifull kunnskap fra utviklingen av vaksine kandidater mot SARS og MERS. Vaksineplattformene har ulike fordeler og ulemper. For mer detaljer om de ulike vaksineplattformene, se tabell 1 og 2.

Det er i dag ingen 'strømlinjet' regulatorisk prosess for de enkelte plattformene. Regulatoriske myndigheter godkjenner vaksiner basert på farmasøytisk kvalitet, sikkerhets- og effektdata for hver enkelt vaksine. Det vil likevel være rimelig å anta at generell kunnskap om de ulike vaksineplattformene basert på allerede eksisterende vaksiner vil ha betydning for vurdering av sikkerhet og effekt av nye covid-19 vaksiner.

Tabell 1. Egenskaper ved de klassiske vaksineplattformene

Vaksineplattform	Minimum antall doser	Administrasjon, transport og oppbevaring	Immunrespons	Sikkerhet
Inaktivert (drept) virus Eks. Polio	2	Intramuskulær	Antistoff Immunrespons ofte kortvarig	Generelt god sikkerhetsprofil*
Levende, attenuert (svekket) virus Eks. MMR, rotavirusvaksine	1	Intramuskulær Oral Intranasal Ustabile, gir redusert effekt hvis vaksinen utsettes for lys og høye temperaturer	Antistoff og T-celler Gir generelt gode immunresponser som vanligvis likner på den man oppnår ved naturlig infeksjon	Kan generelt ikke gis til immun-svekkede individer og vanligvis ikke til gravide. En viss risiko for revertering til virulens (men kun vist for oral poliovaksine).
Proteinbasert subenhet Eks. Sesonginfluensa	2	Intramuskulær	Antistoff Gir ikke alltid god immunologisk hukommelse	Generelt god sikkerhetsprofil
Virus-liknende partikkel (VLP) Eks. HPV	1-2	Intramuskulær	Antistoff og T-celler	Generelt god sikkerhetsprofil

*Noen få vaksiner er vist å kunne gi økt sykkelighet ved senere eksponering for viruset (VAED – Vaccine Associated Enhanced Disease)

Tabell 2. Egenskaper ved de nyere vaksineplattformene

Vaksineplattform	Minimum antall doser	Administrasjon, transport og oppbevaring	Immunrespons	Sikkerhet
Virusvektor Eks. VSV-Ebola vaksine	1-2	Intramuskulær Oral Intranasal Intradermal	Antistoffer og T-celler Gir ofte god immunrespons etter bare 1 dose <i>Ulempe:</i> Kan gi nedsatt immunrespons hos individer med pre-immunitet mot vektor. Adenovirus (forkjølelsesvirus) brukes i mange vaksinekandidater. Mange kan ha antistoffer mot humane	Vaksiner har vist akseptabel sikkerhetsprofil Klassifiseres som GMO (genmodifisert organisme) og sikkerhet ved utslipp i naturen må vurderes. Virusvektor vaksiner kan utgjøre en mulig sikkerhetsutfordring for immunsupprimerte pasienter.

			adenovirus som kan hemme responsen. Kan medføre dårlig respons ved senere oppfriskningsdoser som kan være aktuelt for å opprettholde immunitet	
DNA Ingen godkjent vaksine per i dag	≥2	Intramuskulær Intradermal Ulempe: Vaksinasjon krever spesialutstyr. Vanlig injeksjons-sprøyte er lite effektivt Fordel: Tåler høy temperatur	Antistoffer og T-celler Generelt dårlig immunrespons i mennesker (meget god i dyrestudier og flere veterinær-vaksiner er i bruk)	Eksperimentelle vaksiner har vist god sikkerhets-profil, men risiko for integrering i vertskromosom og dermed mulig teoretisk kreftrisiko
RNA (mRNA) Ingen godkjent vaksine per i dag	2	Intramuskulær Intradermal Ulempe: mRNA vaksiner er generelt ustabile og krever vanligvis oppbevaring ved -20° eller -80°C. Det arbeides med å utvikle mRNA vaksiner som kan oppbevares ved romtemperatur.	Antistoffer og T-celler	Begrenset med data

4.2.2 Immunrespons etter vaksinasjon

Både beskyttende antistoffer og T-celler (såkalt celle-mediert immunitet, CMI) ser ut til å være viktig i forsvaret mot SARS-CoV-2 viruset. Etter vaksinasjon vil antistoffene beskytte primært mot at infeksjonen etablerer seg i kroppen, mens T-cellene (CD8+ dreperceller) bidrar til beskyttelse mot et alvorlig sykdomsforløp når infeksjon har funnet sted. Andre T-celler (CD4+ hjelpeceller) bidrar imidlertid både til økt produksjon av antistoffer (Th2 celler) og mer effektive cellulære responser (Th1 celler). Det er derfor viktig at en covid-19 vaksine både stimulerer produksjon av antistoffer og T-celler (10). Majoriteten av vaksine kandidatene mot covid-19 baserer seg utelukkende på S-proteinet (Spike proteinet) på SARS-CoV-2 viruset. De fleste andre godkjente virusvaksiner virker hovedsakelig ved at de stimulerer til produksjon av beskyttende antistoffer. S-proteinet som brukes i covid-19 vaksiner har vist seg å indusere beskyttende antistoffer som kan uskadeliggjøre SARS-CoV-2 viruset og til en viss grad også T celler. Vanligvis oppnås full beskyttelse om lag 2 uker etter fullført vaksinasjon. Vaksiner som

baserer seg på bare ett protein vil kunne være sårbare hvis sirkulerende virusstammer endrer seg over tid (mutasjoner i S-proteinet), og kan føre til at disse vaksinene ikke virker like godt mot alle fremtidige SARS-CoV-2 varianter.

Varigheten av immunresponsen etter naturlig covid-19 infeksjon er ikke fullstendig kjent, men det ser ut til at antistoffer kan påvises i minst 6 måneder etter gjennomgått covid-19 infeksjon (11). Varighet av immunitet etter vaksinasjon mot covid-19 er foreløpig ikke kjent. Det er ønskelig at en vaksine gir langvarig beskyttelse slik at behovet for senere oppfriskningsdoser ("booster doser") begrenses. For å få en god immunologisk hukommelse (som gir langvarig beskyttelse) er det viktig at vaksinen også gir gode T-celleresponser.

En bekymring ved utvikling av covid-19-vaksiner har vært en teoretisk risiko for et mer alvorlig forløp av covid-19 hos enkelte av de vaksinerte (*vaccine-associated disease enhancement*), dvs. en økt risiko for alvorlig covid-19 hos covid-19-vaksinerte individer sammenliknet med ikke-vaksinerte ved eksponering for SARS-CoV-2 viruset etter vaksinasjon (12;13). Tilstanden oppstår når immunresponsen ikke er riktig balansert. Vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp har vært observert under klinisk utprøving av noen få inaktiverede virusvaksiner, blant annet ved utprøving av en vaksine mot RS-virus på 1960-tallet og har de siste årene vært mistenkt å være en risiko ved vaksinasjon mot dengue feber. Fenomenet har også vært observert i dyrestudier i forbindelse med utvikling av vaksiner mot SARS-CoV-1 og MERS, men det er ikke observert i kliniske studier med tilsvarende vaksiner i mennesker.

Det er ikke rapportert om tegn til vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp i pre-kliniske studier med rhesus aper som er vaksinert med covid-19 vaksinene som er under "rolling review" eller har søkt om betinget MT hos EMA (BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 og Ad26.COVS2.S). Dette bygger delvis på påvisning av en Th1-rettet profil på immunrespons etter vaksinering, histologiske data og kliniske symptomer (14-17). Foreløpige data for flere av covid-19 vaksinene som har gått videre til fase 3 kliniske studier i mennesker indikerer at risikoen for vaksine-assosiert sykdomsforverring er lav. Selv om dette er betryggende, er antallet studiedeltagere i fase 1 og 2 lavt, og oppfølgingstiden i fase 1-3 er foreløpig kort. Det vil være viktig å evaluere resultatene fra et stort antall deltagere og studier der immunresponsen er evaluert lenger tid etter vaksinasjon, i tillegg til at mulige bivirkningssignaler etter oppstart av et vaksinasjonsprogram må overvåkes og følges opp nøye.

Måling av immunrespons etter vaksinasjon må tolkes med forsiktighet. I de pågående kliniske studiene med covid-19 vaksiner er immunresponsen målt med ulike metoder og ved forskjellige laboratorier, og resultatene vil ikke kunne sammenliknes direkte. I tillegg er det for SARS-CoV-2 ikke etablert et korrelat til beskyttelse som definerer hvilket nivå av målbar immunrespons som er tilstrekkelig for å gi beskyttelse mot sykdom. Målinger av immunresponsen etter vaksinasjon vil derfor ikke alene være tilstrekkelig for å evaluere vaksinens evne til å beskytte mot covid-19.

Eldre har generelt dårligere immunrespons etter vaksinasjon enn yngre voksne fordi immunforsvaret svekkes med økende alder. Det kan være nødvendig med flere vaksinedoser hos eldre for å oppnå tilstrekkelig effekt. Det er derfor viktig at eldre også inkluderes i de kliniske studiene som tester ut covid-19 vaksinene.

4.2.3 Covid-19 vaksinekandidater i kliniske studier

Ifølge Verdens helseorganisasjonens (WHO) draft landscape of COVID-19 candidate vaccines (18) var det per 8. desember 2020 162 kandidater i pre-klinisk fase og 52 kandidater som hadde startet kliniske studier (figur 4). Av vaksinekandidatene i kliniske studier, var 16 i fase 2 og 13 i fase 3.



Figur 4. Antall vaksiner i de forskjellige fasene (WHO Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, pr 8. desember 2020) (18).

Alle fase 3 studiene gjøres i land med pågående høy forekomst av covid-19 og inkluderer voksne personer. Noen studier inkluderer også eldre barn (>12 år). For oversikt over vaksinekandidater i pågående fase 3-studier, se tabell 3.

Det er per 15. desember 2020 ingen covid-19-vaksiner som har fått markedsføringstillatelse via EMA, men fire kandidater er under "rolling review". BioNTech/Pfizer og Moderna sendte inn søknad om betinget markedsføringstillatelse til EMA 1. desember 2020 (19).

Vaksinen til BioNTech/Pfizer ble godkjent under nødprosedyre for bruk i Storbritannia av Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) fra 2. desember 2020 for personer fra og med 16 års alder (14). Tilsvarende har den samme vaksinen fått betinget godkjenning av Health Canada for bruk i Canada fra 9. desember 2020 (20), og godkjenning for nødbruk av Food and Drug Administration (FDA) for bruk i USA fra 11. desember 2020 (21).

Tabell 3. Vaksinekandidater med pågående fase 3 studier (WHO Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, pr 8. desember 2020).

Vaksine produsent (Land)	Vaksine plattform	Antall doser	Fase 3 Antall deltagere fra protokoll*	Status godkjenning EMA	for av
Sinovac (Kina)	Inaktivert	2	29 260		
Wuhan (Kina)	Inaktivert	2	21 600		
Beijing (Sinopharm- Kina)	Inaktivert	2	18 000		
Oxford/AstraZeneca (UK, Sverige)	Virusvektor	1-2	64 390	«Rolling review» fra okt 2020	
CanSino (Kina)	Virusvektor	1	40 500		
Janssen (USA)	Virusvektor	1-2	94 000	«Rolling review» fra des 2020	
Gamaleya (Russland)	Virusvektor	2	41 100		
Moderna (USA)	mRNA	2	30 000	Søkt om betinget MT	
BioNTech/Pfizer (Tyskland, USA)	mRNA	2	43 998	Søkt om betinget MT	
Novavax (USA)	Protein subenhet	2	45 000		
Bharat (India)	Inaktivert	2	25 800		
Medicago/GSK (Canada)	Virusliknende partikkel	2	30 612		
Anhui Zhifei Longcom (Kina)	Protein subenhet	3	29 000		

*Antall deltagere er hentet fra protokollene, alle er studier hvor halvparten får vaksine og halvparten placebo.

4.2.3.1 Resultater fra kliniske studier for vaksinekandidater under "rolling review" eller som har søkt om midlertidig godkjenning

4.2.3.1.1 Definisjoner

Oppfølging av sikkerhet i kliniske studier følger en lovpålagt kvalitetsstandard (good clinical practice, GCP). Bivirkninger (adverse events) etter vaksinasjon graderes i en skal fra 1 til 5 (1 = mild, 2 = moderat, 3 = alvorlig/serious, 4 = alvorlig/severe – ofte hospitalisering, 5 = død). Rapporterte bivirkninger deles ofte inn i lokalreaksjoner (reaksjoner på injeksjonsstedet) og systemiske reaksjoner (reaksjoner i resten av kroppen). Uttrykket serious adverse events (SAE) brukes i tillegg om uønskede hendelser som medfører død, livstruende hendelse, sykehusinnleggelse eller forlengelse av sådan, vedvarende mén eller uførhet, medfødt misdannelse eller andre tilstander av liknende alvorlighetsgrad.

Siden det er usikkert hvilket nivå av beskyttende (virusnøytraliserende) antistoffer og T-celleresponser som beskytter mot covid-19, har man i de kliniske studiene sammenliknet immunresponsen etter vaksinasjon med nivå av beskyttende antistoffer og T-celleresponser i blodprøver fra personer som har gjennomgått covid-19. Antall personer og alvorlighetsgrad av covid-19 blant pasientene varierer fra ingen symptomer til de med behov for intensivbehandling. Sammenlikning mellom immunresponsen etter vaksinasjon og infeksjon må derfor tolkes med forsiktighet.

4.2.3.1.2 BNT162b2, BioNTech SE (Tyskland)/Pfizer (USA)

Informasjon om vaksinen og studiedeltakere

BNT162 er en mRNA vaksine. Produsenten har testet ut to vaksinekandidater i fase 1/2 studier med ulike versjoner av S-proteinet fra SARS-CoV-2 som antigen (BNT162b1 og BNT162b2). Resultater fra fase 1/2 studiene blant totalt 150 deltagere i USA og Tyskland (22-24) viste at BNT162b2 ga færre bivirkninger og bedre immunrespons enn BNT162b1. I fase 3 studiene får deltagerne 2 doser BNT162b2 à 30 µg med 21 dagers intervall. Sikkerhet og immunrespons for BNT162b2 i dosestørrelsen 30 µg er testet ut i en fase 1/2 randomisert, placebo-kontrollert, studie blant 24 friske 18–55- og 65–85-åringer i USA i mai-juni 2020 (24). Gjennomsnittsalder blant 18-55-åringer (n=12) var 37,3 år (range 23-54 år) og blant 65-85-åringer (n=12) 68,5 år (range 65–74 år).

Sikkerhet og effekt er evaluert i en fase 2/3 randomisert, placebo-kontrollert studie blant 43 448 personer fra 16 års alder (hvorav 21 720 fikk BNT162b2) i USA, Argentina, Brasil, Sør-Afrika, Tyskland og Tyrkia i juli-november 2020 (25). Median alder blant deltagerne var 52 år (16-89 år), 49 % var kvinner og 42 % var ≥ 56 år. Overvekt (KMI≥30) forekom blant 35 %, og 21 % hadde minst en underliggende sykdom (13% av 16-55-åringer; 31% ≥ 56 år); vanligste var diabetes (14,6%; 3,8%), malignitet (7,4%; 1,0%), lungesykdom (8,8%; 7,0%). Data på vaksine effekt er analysert fra 7 dager etter dose 2 blant 36 523 deltagere uten tegn til tidligere eksponering for SARS-COV-2.

Sikkerhet

En stor andel av deltagerne i fase 1/2 studiene rapporterte milde/moderate og kortvarige lokale og systemiske bivirkninger som oppsto 1-3 dager etter vaksinasjon. Bivirkningene var generelt mildere blant deltagere ≥65 år. Blant 18-55-åringer rapporterte 1-2 av deltagerne (<20 %) kortvarige grad 3 lokale- eller systemiske bivirkninger, hvorav grad 3 hodepine etter dose 1 forekom hos 2 deltagere (nesten 20 %). Ingen av de rapporterte bivirkningene blant den eldste gruppen var av grad 3 eller høyere. Feber (målt oralt > 38°C) ble rapportert blant 17 % av de yngre deltagerne etter dose 1 og 2, mens feber kun ble rapportert etter dose 2 blant de eldre

deltagerne (8 %). Ingen alvorlige vaksinerelaterte hendelser klassifisert som serious adverse events ble rapportert i studiene.

I fase 3 studien er vaksinenes sikkerhet vurdert basert på 37 706 deltakere inkludert frem til 9. oktober 2020 (median 2 måneders oppfølging etter 2. dose). Av disse ble 8 183 fulgt opp for lokale- og systemiske bivirkninger inntil 7 dager etter hver dose. Om lag halvparten av disse deltagerne fikk BNT162b2. Majoriteten av deltagerne rapporterte lokalreaksjoner i form av smerte på injeksjonsstedet etter begge vaksinedosene. Forekomsten var lavere blant deltakere >55 år (71 % etter 1. dose; 66 % etter 2. dose) enn blant deltakere <55 år (83% etter 1. dose; 78 % etter 2. dose). Rødhet og hevelse ved injeksjonsstedet var sjeldent. Lokalreaksjonene var stort sett milde/moderate og gikk over i løpet av et par dager. Under 1 % av deltakerne i begge aldersgrupper rapporterte grad 3 smerte på injeksjonsstedet, og ingen deltakere rapporterte grad 4 lokalreaksjoner (reaksjoner som førte til legevaktsbesøk eller sykehusinnleggelse). Systemiske reaksjoner ble rapportert hyppigere hos yngre (16-55 år) enn eldre voksne (>55 år), og oftere etter 2. enn 1. dose. De vanlige rapporterte systemiske reaksjonene var tretthet og hodepine (hhv 59 % og 52 % etter 2. dose blant yngre voksne; 51 % og 39 % blant eldre voksne), selv om tretthet og hodepine også ble rapportert blant placebogruppen (hhv 23 % og 24 % hos yngre vaksinerte etter 2. dose; 17 % og 14 % hos eldre vaksinerte). Grad 3 systemiske reaksjoner ble rapportert blant <2 % etter enten 1. eller 2. dose, unntatt for tretthet (3,8 %) og hodepine (2,0 %) etter 2. dose. Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ble rapportert etter 2. dose hos 16 % av yngre vaksinerte og av 11 % eldre vaksinerte. Feber $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ forekom sjeldent. Systemiske hendelser inkludert feber og frysninger ble observert de første 1 til 2 dagene etter vaksinasjon og var kortvarige.

I alt 43 252 deltakere ble fulgt opp for alvorlige hendelser. Hovne lymfekjertler ble rapportert blant 64 (0,3 %) i vaksinegruppen og 6 (<0,1 %) i placebogruppen. Fire alvorlige hendelser ble vurdert å kunne være relatert til vaksinen (skulderskade, lymfekjertelhevelse i armhulen, hjerterytmeforstyrrelse og nummenhet i et ben). Ansiktslammelse (Bell's parese) ble rapportert blant 4 i vaksinegruppen, men forekomsten er vurdert å ikke overskride bakgrunnsforekomsten i befolkningen (26). Allergiske reaksjoner ble rapportert av 137 (0,63 %) i vaksinegruppen og 111 (0,51 %) i placebogruppen. Totalt 6 deltagere døde i løpet av studien; to i vaksine-gruppen (en av aterosklerose, en av hjertestans), og fire i placebo-gruppen (to av ukjent årsak, en av hjerneblødning og en av hjerteinfarkt). Ingen av dødsfallene ble vurdert å være relatert til vaksinerings.

Etter oppstart av vaksinasjon med BNT162b2 i Storbritannia er det meldt om anafylaktisk reaksjon blant 2 vaksinerte (27;28). Legemiddelmyndighetene i Storbritannia advarer derfor mot bruk av vaksinen blant personer som tidligere har hatt svært alvorlige allergiske reaksjoner. Begge disse personene hadde angivelig kjent allergi og hadde reagert med anafylaktisk reaksjon tidligere (27).

Tilgjengelig data indikerer ikke risiko for vaksine-assosiert forverret sykdom, men det kan foreløpig ikke utelukkes ved avtagende immunitet (26).

Immunrespons

BNT162b2 vaksinen induserte beskyttende (virusnøytraliserende) antistoffer etter 2 vaksinedoser i nesten alle vaksinerte (N=180) både i aldersgruppen 18-55 år og 65-85 år. Antistoffnivåene var noe lavere hos de eldre enn hos yngre voksne. Det er ikke kjent hvilket nivå av virusnøytraliserende antistoffer som er nødvendig for å gi full beskyttelse mot SARS-CoV-2 infeksjon, men gjennomsnittsnivået av antistoffer hos vaksinerte var om lag på samme nivå som for et kontrollpanel med personer med gjennomgått covid-19 infeksjon (N=33) (26).

Vaksinen induerte T-celle responser mot S-proteinet i alle vaksinerte i aldersgruppen 18-55 år (N=10) etter 2 vaksinedoser, CD4+ T-hjelpeceller i 100% (9/10) og CD8+ dreperceller i 90% (9/10) (18). Det var en klar økning etter 2. vaksinedose og nivåene var høyere enn for et kontrollpanel med personer med gjennomgått covid-19 infeksjon (N=18). CD4+ T-hjelpeceller viste en Th1 profil som antas som gunstig med tanke på sikkerhet (29).

Effekt

Vaksinenes effekt er evaluert blant 36 523 deltagere (hvorav 18 198 fikk BNT162b2) uten tegn til tidligere SARS-CoV-2 infeksjon før vaksinasjon (25) (Tabell 4). Vaksine effekt fra 7 dager etter dose 2 ble estimert til 95,0 % (KI 90,3-97,6) for personer >16 år, basert på 162 tilfeller av covid-19 i placebogruppen og 8 i vaksinegruppen. Blant deltagere ≥65 år var effekten 94,7 % (KI 66,7-99,9 %). Effekten blant personer ≥75 år er usikker (100 %, KI -13,1-100,0 %) pga. at det var få deltagere og få tilfeller av covid-19 i denne aldersgruppen. Blant personer med underliggende sykdommer ble effekten estimert til 95,9 % (KI 87,6-99,2 %) blant 16-64-åringer, og 91,7 % (KI 44,2-99,8 %) for de ≥65 år. Det er gjort ytterligere analyser av effekt etter dose 1, estimert til 52,0 % (KI 29,5-68,4 %), og antyder beskyttelse allerede fra 12 dager etter dose 1. Kun 9 av de 162 covid-19 tilfellene var alvorlige, og kun 1 tilfelle oppsto i vaksinegruppen. Effekten mot alvorlig sykdom målt etter dose 1 var 88,9 % (KI 20,1-99,7 %), men er basert på svært få tilfeller slik at estimatet er usikkert.

Vurdering BNT162b2

Vaksinen vurderes å være godt tolerert blant personer fra 16 års alder, men det foreligger foreløpig ikke kunnskap om bivirkninger som er sjeldne, som oppstår etter lenger tid eller som oppstår blant mer sårbare grupper som barn, gravide/ammende, skjøre eldre og personer med alvorlige underliggende sykdommer. Tilgjengelig data fra studier i aper og fra de kliniske studiene indikerer ikke risiko for vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp, men det kan foreløpig ikke utelukkes ved avtagende immunitet. Alvorlig tretthet ble observert blant 4 % av de vaksinerte, som er høyere enn i studier blant eldre som har mottatt influensavaksiner (30), og lavere enn observert etter vaksine mot herpes zoster (31). Etter at 2 personer i Storbritannia fikk alvorlige allergiske reaksjoner etter oppstart av vaksinasjon med BNT162b2, advarer nå britiske myndigheter mot bruk av vaksinen blant personer som tidligere har hatt alvorlige allergiske reaksjoner.

Vaksinen gir god beskyttelse mot mild/moderat sykdom blant yngre og eldre voksne, samt personer med visse stabile, underliggende sykdommer. Det foreligger ikke kunnskap om effekt blant personer >75 år eller effekt mot alvorlig sykdom og død. Det er foreløpig usikkert hvor godt vaksinen beskytter personer med svekket immunforsvar eller andre alvorlige underliggende sykdommer. Det er sparsomt med data for effekt og sikkerhet blant barn, og vaksinen er ikke testet blant gravide og ammende. Det foreligger ikke data på om vaksinen beskytter mot asymptomatisk infeksjon, men i en foreløpig ikke fagfelleurdert publikasjon med rhesus aper er det observert at vaksinen reduserer replikasjon av SARS-CoV-2 i både nese, svelg og lunger. Dette kan tyde på at vaksinen kanskje kan beskytte mot smittespredning via øvre luftveier (17). Varigheten av beskyttelse er foreløpig ikke kartlagt.

4.2.3.1.3 AZD1222, University of Oxford/AstraZeneca (UK)

Informasjon om vaksinen og studiedeltakere

AZD1222 er en ikke-replikerende virusvektor vaksine, av type sjimpanse adenovirus, med et rekombinant SARS-CoV-2 S-protein som antigen. Vaksinen er testet ut i en fase 1/2 randomisert placebo-kontrollert studie med 1077 yngre voksne (median alder var 35 år (QR 28–44 years)

(32) og en fase 2 randomisert, placebo-kontrollert studie med 560 deltakere hvorav 400 var eldre fordelt på 2 aldersgrupper (33). Yngre og eldre aldersgrupper i studien var 18-55 år (N=160), 56-69 år (N=160) og ≥ 70 år (N=240), men median alder ≥ 70 år var 73 år. AZD1222 er i studiene blitt gitt som 1 eller 2 doser.

I fase 3 studiene gis vaksinen som 2 doser med 28 dagers intervall. To forskjellige vaksinasjonsregimer har vært brukt i studien (34); ett med halv dose i begge dosene og ett med hel dose i begge dosene. Publiserte interim resultater er basert på analyser fra 11 636 deltagere fra Storbritannia og Brasil. Studien har stor overvekt av helsearbeidere, og de fleste som fikk vaksinen var mellom 18-55 år (80-90 %) og 60 % var kvinner.

Sikkerhet

I fase 2 studien ble lokale og systemiske bivirkninger fulgt opp inntil 7 dager etter dose 2. Studien viste at de eldre aldersgruppene (56-69 år og ≥ 70 år) fikk et lavere nivå av både lokale og systemiske bivirkninger, sammenliknet med aldersgruppen 18-55 år (33). De vanligste rapporterte bivirkningene (for de eldre aldersgruppene-yngre aldersgruppen) var smerter på injeksjonsstedet (5-50 %), slapphet (10-50 %) og hodepine (10-70 %), og forekomst av bivirkninger var høyere for alle gruppene sammenliknet med kontrollgruppen som fikk meningokokk ACWY konjugatvaksine (MenACWY). Deltagere som fikk halv dose som dose 1 fikk noe lavere nivå av de samme bivirkningene, og tendensen var den samme at første dose ga noe mer bivirkninger og aldersgruppen 18-65 år rapporterte noe mer bivirkninger enn de eldre aldersgruppene. For vaksinen gitt med lavere dose var også hodepine (≤ 25 %) og slapphet (≤ 50 %) de hyppigste bivirkningene, og forekom hyppigst i aldersgruppen 18-55 år etter dose 1. Feber var sjeldent forekommende, men to deltagere som fikk lav dose (55-69 år) rapporterte høy feber. Ingen alvorlige vaksinerelaterte hendelser klassifisert som serious adverse events ble rapportert i studiene.

Sikkerhets-dataene fra fase 3 baserte seg på 12 174 i vaksinegruppen og 11 879 i kontrollgruppen, og lokale bivirkninger er ikke beskrevet i detalj i publikasjonen (34). Vaksinen hadde en god sikkerhetsprofil med relativ lik forekomst av alvorlige bivirkninger og alvorlige hendelser blant vaksinegruppen og kontrollgruppen. Ett tilfelle av akutt ryggmargsbetennelse og ett tilfelle av høy feber av uklar årsak ble vurdert å kunne være relatert til AZD1222. Det var 4 dødsfall i studiene, hvorav 1 i vaksinegruppen, og ingen av dødsfallene var vaksinerelatert.

Immunrespons

I fase 2/3 studien (33) fikk 208 av 209 (>99 %) av deltakerne nøytraliserende antistoffer 2 uker etter dose 2. De fleste fikk maksimal respons 4 uker etter dose 2. Ved 4 uker var det ingen signifikant forskjell i ulike aldersgrupper. Ingen forskjell på lav-dose og standard dose ble påvist. Like høye nivåer av beskyttende (virusnøytraliserende) antistoffer ble påvist i en gruppe med 200 deltakere over 70 år som i yngre aldersgrupper etter to vaksinedoser (32;33).

Maksimal T-celle responser ble påvist 2 uker etter 1 standard dose, men ingen signifikant økning etter dose 2. Etter 2 standard doser, var det signifikant høyere T-celle responser i aldersgruppen 56-69 år sammenliknet både med en yngre og en eldre aldersgruppe. Det er ikke rapportert om T-celle responsen bestod av CD4+ T-celler og/eller CD8+ T-celler (32;33).

Effekt

Vaksinens effekt mot mild/moderat sykdom målt fra 14 dager etter dose 2 var 70,4 % (KI 54,8-80,6 %) basert på 131 tilfeller av symptomatisk covid-19 blant 11 636 deltagere i UK og Brasil (halvparten fikk AZD1222 og resterende fikk MenACWY vaksine eller saltvann) (34) (Tabell 4). En subgruppe av deltagerne fikk en lavere dose som 1.dose og standard dose i 2.dose. Denne

delen av studien ga en vaksineeffekt på 90 % (KI 67-97 %) basert på 33 sykdomstilfeller blant 2 741 deltagere (3 av disse fikk AZD1222). Studien har foreløpig ikke nådd WHO's mål om 150 hendelser som et kritisk antall før en eventuell WHO anerkjennelse (35). Det er fortsatt uklart om AZD1222 har en påvirkning mot smittespredning av viruset. En tilnærming som fase 3 studien har brukt er å la deltagerne selv ta neseprøver til RT-PCR for å se antall asymptomatiske som får påvist SARS-CoV-2. Studiene viser at vaksine kun forhindret 27% (CI -17 - 55%) av de asymptomatiske covid-19 tilfellene, minst forskjell var det i SD/SD gruppen (4% (-72 – 46)) og mest forskjell i LD/SD (59 % (1 til 83 %)). Brede konfidensintervall tilsier at disse dataene er usikre (34).

Vurdering AZD1222

Vaksinen vurderes å være godt tolerert blant personer fra 18 års alder, men det foreligger foreløpig ikke kunnskap om bivirkninger som er sjeldne, som oppstår etter lenger tid eller som oppstår blant mer sårbare grupper som barn, gravide/ammende, skjøre eldre og personer med alvorlige underliggende sykdommer. Tilgjengelig data fra studier i aper og fra de kliniske studiene indikerer ikke risiko for vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp, men det kan foreløpig ikke utelukkes ved avtagende immunitet.

Vaksinens har vist å gi beskyttelse mot mild/moderat sykdom blant yngre og eldre voksne. Det foreligger ikke data for effekt blant personer >75 år og ikke data for effekt mot alvorlig sykdom og død. Det er foreløpig usikkert hvor godt vaksinen beskytter personer med svekket immunforsvar eller andre alvorlige underliggende sykdommer. Det er sparsomt med data for effekt og sikkerhet blant barn, og vaksinen er ikke testet blant gravide og ammende. I en studie med rhesus aper er det observert at vaksinen reduserte mengden av SARS-CoV-2 i nedre luftveier og hindrer lungebetennelse, men den reduserte ikke utskillelse av virus i neseseeret, noe som kan tyde på at vaksinen kanskje ikke beskytter effektivt mot smittespredning (14). Foreløpige resultater fra fase 3 studien antyder at vaksinen muligens kan ha en effekt mot asymptomatisk infeksjon, men pga. store konfidensintervaller er resultatene veldig usikre. Det er foreløpig usikkert hvor lenge beskyttelsen varer. Ved behov for oppfriskingsdoser med vaksinen vil det være en teoretisk risiko for redusert effekt pga. immunitet mot selve virusvektoren i vaksinen.

4.2.3.1.4 mRNA-1273, Moderna (USA)

Informasjon om vaksinen og studiedeltakere

mRNA-1273 er en mRNA vaksine med S-proteinet fra SARS-CoV-2 som antigen. Vaksinen er testet ut i to fase 1 open-label studier blant totalt 45 friske voksne deltakere i alderen 18-55 år (36) og 40 friske eldre i alderen 56-70 år og alder >71 år (37). Begge studiene er utført i USA våren 2020. Deltakerne fikk ulike doser av vaksinen. I fase 3 studien ble det besluttet å bruke dosestørrelse 100 µg. Vaksinen gis i 2 doser med 28 dagers intervall. Vaksinen lagres ved -20° C, og er forventet å holde seg stabil ved 2-8 °C i 30 dager og i romtemperatur i opptil 12 timer. I fase 1/2 studien der mRNA-1273 ble testet ut i dosestørrelsen 100 µg, var gjennomsnittsalderen for 18-55-åringene (n=15) 31 år, for 56-70-åringene (n=10) 64 år og for de >71 år (n=10) 73 år. I en pressemelding fra 10. desember 2020 skriver Moderna at de nå inkluderer 3000 friske ungdommer i alderen 12-18 år i en randomisert placebo-kontrollert fase 2/3 studie i USA (38). Deltakerne får samme vaksinedose som de voksne.

Sikkerhet

I fase 1/2 studien ble lokale og systemiske bivirkninger evaluert i inntil 7 dager etter dose 2. Blant 18-55-åringene ble systemiske bivirkninger rapportert hos 67 % etter dose 1 og hos alle etter dose 2. De vanligste systemiske reaksjonene etter dose 1-2 var slapphet (27-80 %),

frysninger (7-80 %), hodepine (27-60 %) og muskelsmerter (7-53 %). Alle reaksjonene var av mild/moderat grad. Ingen av deltakerne rapporterte feber ($\geq 38^\circ\text{C}$) etter dose 1, mens 40 % fikk feber etter dose 2. Av lokalreaksjoner var majoriteten av mild/moderat grad, og smerter på injeksjonsstedet forekom hos over 90 % etter dose 1 og hos alle deltakere etter dose 2. Blant de eldre deltagerne var de fleste lokale og systemiske bivirkninger milde eller moderate. De kom hovedsakelig etter dose 2 og var kortvarige. Av lokale bivirkninger hadde 80-100 % smerter på injeksjonsstedet. Av systemiske bivirkninger hadde 30-70 % slapphet, 40-70 % hodepine, 10 % feber, 10-60 % frysninger og 10-70 % muskelsmerter. To eldre deltagere rapporterte om grad 3 systemiske bivirkninger etter dose 2 (1 slapphet, 1 feber). Ingen alvorlige vaksinerelaterte hendelser klassifisert som serious adverse events ble rapportert i studiene.

Fra en pressemelding om midlertidige resultater fra fase 3 studien, oppgis det at vaksinen var vel tolerert (39). Bivirkningene var for det meste milde/moderate og forbigående. Grad 3 bivirkninger ble rapportert hos en mindre andel av deltagerne i form av smerter på injeksjonsstedet (3%) etter dose 1, og slapphet (10 %), muskelsmerter (9 %), leddsmerter (5 %), hodepine (5 %), smerter og rødhet på injeksjonsstedet (2-4 %) etter dose 2. Rapporterte bivirkninger var generelt sett mildere og mer sjeldne blant deltagere over 65 år.

Immunrespons

I aldersgruppen 18-55 år induserte mRNA-1273 vaksinen beskyttende (virusnøytraliserende) antistoffer i alle vaksinerte (14/14) etter 2 vaksinedoser (100 µg dose, målt 1 uke etter 2. dose). Det var ingen ytterligere økning i nøytraliserende antistoffer og nivået holdt seg på omtrent samme nivå ved måling 2 og 4 uker etter dose 2. Antistoffnivåene tilsvarte nivået man finner i rekonvalesentsera. Det ble også rapportert cellulære immunresponsen hovedsakelig bestående av CD4+ Th1 celler.

I en studie i eldre 56-70 år (N=10) og i ≥ 71 år (N=10) induserte vaksinen virusnøytraliserende antistoffer i alle vaksinerte (20/20) etter 2 vaksinedoser (målt 2 uker etter dose 2).

Effekt

Moderna rapporterte foreløpige resultater fra en fase 3 studie med mRNA-1273 blant voksne personer i USA i en pressemelding 30. november 2020 (40) (Tabell 4). Blant de over 30 000 deltagerne ble det påvist 196 tilfeller av covid-19, hvorav 30 fikk alvorlig sykdom. Kun 11 av de 196 med covid-19, og ingen av de 30 med alvorlig sykdom var i den vaksinerte gruppen. Av de 196 covid-19 tilfellene var 33 blant personer >65 år. Vaksinens effekt mot mild/moderat sykdom ble estimert til 94.1 % fra 14 dager etter dose 2, og var uavhengig av aldersgruppe, kjønn og etnisitet (Tabell 4). Effekt mot alvorlig sykdom ble estimert til 100 %.

Vurdering mRNA-1273

Vaksinen vurderes å være godt tolerert blant personer fra 18 års alder. Det foreligger ikke kunnskap om bivirkninger som er sjeldne, som oppstår etter lang tid eller som oppstår blant mer sårbare grupper som barn, gravide/ammende, skjøre eldre og personer med alvorlige underliggende sykdommer. Tilgjengelig data fra studier i aper og fra de kliniske studiene indikerer ikke risiko for vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp, men det kan likevel ikke utelukkes ved avtagende immunitet.

Foreløpig foreligger det kun informasjon fra pressemeldinger om at vaksinen gir god beskyttelse mot både mild og alvorlig sykdom. Beskyttelse blant personer med underliggende sykdommer, og hvor lenge beskyttelsen varer er foreløpig ukjent. Vaksinen er foreløpig ikke testet ut blant gravide/ammende eller yngre barn. Det er usikkert om vaksinen beskytter mot asymptomatisk infeksjon. I en studie med rhesus aper er det observert at vaksinen reduserer replikasjon av

SARS-CoV-2 i både lungene og i neseslimhinnen, noe som kan tyde på at vaksinen kanskje kan beskytte mot smittespredning via øvre luftveier. Vaksinerer førte også til begrenset inflammasjon i lungene (15).

4.2.3.1.5 Ad26.COV2.S, Janssen

Informasjon om vaksinen og studiedeltakere

Ad26.COV2.S er en ikke-replikerende virusvektor vaksine, av type humant adenovirus, med et rekombinant SARS-CoV-2 S-protein som antigen. Vaksinen er testet ut i en fase 1/2 randomisert, placebo-kontrollert, dobbelt-blindet studie blant friske 18–55-åringer (n=402) og 65–85-åringer (n=394) i USA og Belgia i jul-aug 2020 (41). Deltagerne fikk enten vaksine med styrken 5×10^{10} eller 1×10^{11} viruspartikler, og enten 1 dose eller 2 doser med 56 dagers intervall. I fase 3 studien brukes dosestørrelse 5×10^{10} , og både 1 og 2 doser testes ut.

I fase 1/2 studien var median alder blant 18-55-åringene (n=402) 34-42 år (range 18-55 – 22-52 år), og blant deltakere ≥ 65 år (n=394) 69 år (range 65-88 år).

Sikkerhet

Resultatene rapportert fra fase 1/2 studien er *kun etter dose 1*, og resultatene er rapportert samlet for alle deltakere som fikk placebo, 5×10^{10} eller 1×10^{11} og i 1 eller 2 doser fordelt på de to aldersgruppene. Det er derfor ikke mulig å tolke vaksinespesifikke bivirkninger fra de rapporterte dataene.

Immunrespons

Resultatene rapportert fra fase 1/2 studien er *kun etter dose 1*. Nesten alle (92%) av vaksinerte i aldersgruppen 18-55 år (N=50) fikk beskyttende (nøytraliserende) antistoffer etter bare 1 vaksinedose (målt 4 uker etter vaksinasjon). Nøytraliserende antistoffer hos eldre (65-75 år) er kun undersøkt i en liten gruppe (N=6). Alle vaksinerte (6/6) fikk nøytraliserende antistoffer. Nivåene var like høye hos de eldre som i den yngste aldersgruppen, men nivåene var klart lavere enn for kontroller som har gjennomgått covid-19 infeksjon. Dette vil kunne endre seg etter 2. vaksinedose. Data etter 2 vaksinedoser foreligger foreløpig ikke.

T celle responser rettet mot S proteinet (CD4+ T celler med Th1 profil) ble påvist 2 uker etter dose 1 med Ad26.COV2.S vaksinen hos 76% (18-55 år) og 100% (>65 år) av deltakerne. CD8+ T celler med evne til å drepe virusinfiserte celler ble også påvist. Sammenlikningsgrunnlag med tilsvarende analyser av T celle responser fra kontroller med gjennomgått infeksjon foreligger ikke.

Effekt

Det er per 14. desember 2020 ikke publisert resultater for effekt av Ad26.COV2.S mot covid-19.

Vurdering Ad26.COV2.S

Det er foreløpig kun rapportert sparsomt med data fra fase 1/2, og det foreligger ikke vaksinespesifikke data for sikkerhet. Tilgjengelig data fra studier i aper indikerer ikke risiko for vaksine-assosiert forverret sykdomsforløp. Vaksinen ser ut til å indusere både beskyttende antistoffer og en cellulær immunrespons, men i lavere nivåer enn covid-19 syke pasienter. Det er ikke publisert data for vaksinens effekt mot covid-19. I en studie med rhesus aper er det observert at vaksinen reduserer mengden av SARS-CoV-2 i både nedre luftveier og neseseekret, noe som kan tyde på at vaksinen kanskje kan beskytte mot smittespredning via øvre luftveier (16). Varigheten av en eventuell vaksinebeskyttelse er ukjent. Dersom det er behov for

oppfriskingsdoser vil det være en teoretisk risiko for redusert effekt pga. immunitet mot selve virusvektoren i vaksinen.

Tabell 4. Foreløpige resultater fra fase 2 og 3 studier for tre av fire vaksine kandidater under "rolling review" eller som har søkt om midlertidig godkjenning. *Informasjon fra Moderna er basert på pressemeldinger og ikke fagfellevurderte publikasjoner. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. (LD: low dose; SD: standard dose. KI: konfidens intervall)

Alder og risikogruppe	Antall deltagere	Covid-19 sykdom		Vaksine effekt (95% KI)	Bivirkninger og alvorlige hendelser (SAE)
		Placebo	Vaksine		
BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) (25)					
≥16 år	36 523	162	8	95 % (90-98 %)	Milde/moderate forbigående bivirkninger vanlig Grad 3 bivirkninger: 2-4 % Ingen SAE rapportert
≥65 år	7 728	19	1	95 % (67-100 %)	
≥75 år	1 559	5	0	100 % (-13-100 %)	
Risikogruppe 16-64 år	11 795	74	3	96 % (88-99 %)	
Risikogruppe ≥65 år	4 256	12	1	92 % (44-100 %)	
Alvorlig covid-19 (etter 1. dose)	43 355	9	1	89 % (20-100 %)	
Alvorlig covid-19 (etter 2. dose)	43 355	4	1	75 % (-153-100 %)	
AZD1222 (AstraZeneca) (34)					
> 18 år	11 636	131	30	70 % (55-81 %)	Milde/moderate forbigående bivirkninger vanlig Grad 3 Bivirkninger 2-5 % Ingen SAE rapportert
18-55 år LD/SD	2 741	30	3	90 % (67-97 %)	
> 18 år SD/SD	8 894	71	27	62 % (41-76 %)	
mRNA-1273* (Moderna) (39;40)					
> 18 år	> 30 000	185	11	94 %	Milde/moderate forbigående bivirkninger vanlig Grad 3 bivirkninger: 2-10 % Ingen SAE rapportert
Alvorlig sykdom		30	0	100 %	
Ad26.COV2.S (Janssen)					
Det foreligger foreløpig ikke data på vaksinespesifikk sikkerhet og effekt fra kliniske studier					

4.2.3.3 Avtaler om kjøp av covid-19 vaksiner innen EU

Sverige forhandler avtaler om kjøp av covid-19 vaksiner for Norge via EU. EU har så langt signert avtaler for innkjøp til medlemsland med covid-19 vaksiner fra AstraZeneca, Sanofi-GSK (opsjonsavtale), Janssen, Pfizer/BioNTech og Moderna. Videre er det gjort avtale om kontrakt med CureVac (42). Foreløpige resultater fra kliniske studier for vaksinene som er under “rolling review” eller har søkt om betinget MT via EMA (AstraZeneca, Janssen, Pfizer/BioNTech og Moderna) er beskrevet under 4.2.3.1. Vaksinene fra Sanofi-GSK (protein subenhet) og CureVac (mRNA) evalueres i fase 1/2 studier, men har foreløpig ikke startet “rolling review”.

4.2.4 Hvilken kunnskap kan de pågående fase 3 kliniske studiene gi om sikkerhet og effekt?

For de vaksinene som er mest aktuelle for Norge, vil fase 3 studiene gjennomføres med ca. 18 000 – 94 000 deltakere (43). Omtrent halvparten av deltakerne får covid-19 vaksine, mens den andre halvparten får placebo (saltvann eller annen godkjent vaksine). Det innebærer at 9 000 – 47 000 individer får aktiv vaksine i de ulike studiene. Dersom det blir en betinget MT av en vaksine, vil det potensielt foreligge foreløpige resultater for et lavere antall deltagere og trolig kreves dokumentasjon for sikkerhet og effekt etter minst 6 ukers oppfølgingstid.

Fra de kliniske studiene vil vi ha god kunnskap om vanlige, mindre vanlige og til en viss grad sjeldne korttidsbivirkninger. Kunnskapen om sjeldne og svært sjeldne bivirkninger, samt bivirkninger som oppstår etter lengre tid vil være begrenset, særlig dersom det blir en betinget MT før de kliniske studiene er fullførte.

Med unntak av noen få studier som planlegger å inkludere eldre barn (> 12 år), inkluderer de kliniske studiene foreløpig hovedsakelig friske voksne ≥ 18 år. Det er ingen øvre aldersgrense, og alle studiene inkluderer eldre personer. Enkelte fase 3 studier inkluderer en andel deltagere med underliggende sykdommer som kan medføre risiko for alvorlig forløp av covid-19. Studiene vil således gi begrenset kunnskap om bivirkninger hos eldre, barn, gravide og personer med underliggende sykdommer.

Begrensningene nevnt ovenfor gjelder ofte for utprøving av andre vaksiner, også utenfor en pandemisituasjon.

Fase 3-studiene primære endepunkt er beskyttelse mot infeksjon, dvs. symptomer på covid-19 i tillegg til påvisning av SARS-CoV-2 viruset. Definisjonen av “symptomer” varierer mellom de ulike studiene, men kan i de fleste studiene være milde. Sekundære endepunkt er beskyttelse mot alvorlig sykdom. Siden mange av deltagerne i studiene er unge og friske, vil deres risiko for alvorlig sykdom og død være lav også uten vaksinasjon. Således vil det kunne være sparsomt med resultater for vaksinens evne til å beskytte mot alvorlig sykdom og død, særlig hos risikogrupper som for eksempel eldre eller personer med underliggende sykdommer. Det vil også være lite kunnskap om hvor lenge beskyttelsen etter vaksinasjon vedvarer. Selv om noen produsenter planlegger studier der man ser på samtidig bruk av andre vaksiner, vil det være begrenset med kunnskap om vaksinen kan gis sammen med andre vaksiner, som for eksempel sesonginfluensavaksine.

4.2.5 Oppfølging av kvalitet av vaksiner etter godkjenning

Vaksiner følges ekstra nøye opp av legemiddelmyndighetene. I tillegg til kvalitetstestene som utføres av vaksineprodusenten der hvert produksjonsparti må tilfredsstille krav godkjent av legemiddelmyndighetene, testes hvert vaksineparti av et uavhengig myndighetslaboratorium før de tas i bruk. Vaksinepartier som skal benyttes i Norge vil være omfattet av denne ordningen.

Legemiddelverket deltar i samarbeidet med kontrollaboratorier i andre europeiske land og får dermed viktig informasjon om den farmasøytiske kvaliteten av de covid-19 vaksinepartiene som skal brukes i Norge.

4.2.6 Oppfølging av sikkerhet av vaksiner etter godkjenning

Legemiddelverket har ansvar for overvåking av sikkerheten ved bruk av vaksiner etter godkjenning, og har veletablerte systemer for å oppdage og følge opp mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon. Meldinger om mistenkte bivirkninger som meldes av helsepersonell mottas og behandles av Folkehelseinstituttet på vegne av Legemiddelverket, mens meldinger fra privatpersoner håndteres av Legemiddelverket.

Mistanker om nye, uventede eller alvorlige bivirkninger må fanges opp tidlig og utredes, slik at man raskt kan avklare eventuell årsakssammenheng mellom hendelsen og vaksinasjon. Dette gjelder også bivirkninger og senfølger som oppstår etter lengre tid eller de som er svært sjeldne. Bivirkningsovervåking er også viktig for å identifisere om det er pasientgrupper som har høyere risiko for bivirkninger etter covid-19-vaksine når vaksinen tas i bruk i større deler av befolkningen. Veldig sjeldne tilstander vil ikke kunne oppdages før et stort antall individer er vaksinert. Derfor er avanserte legemiddelepidemiologiske analyser og samarbeidet Legemiddelverket har med legemiddelverkene i andre europeiske land via EMA viktig.

Basert på bivirkningsovervåkingen vil Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet kunne informere befolkningen og helsepersonell om viktige bivirkninger og gi råd om videre vaksinasjon. Løpende oversikt med jevnlig statusrapportering og kontinuerlig kunnskapsoppdateringer om mistenkte bivirkninger vil også gi bedre transparens, noe som er viktig for befolkningens tillit til vaksinasjonsprogrammet.

Planverket for oppfølging av sikkerhet ved bruk av covid-19-vaksiner på kort og lang sikt vil bli beskrevet i *Plan for overvåkning og oppfølging av covid-19 vaksinasjon*.

5. Vurderinger av risiko for sykdom og smitte

Det er særlig tre forhold som vurderes når vi skal anbefale og prioritere vaksinasjon for covid-19:

1. Grupper med økt risiko for alvorlig forløp og død
2. Yrkesmessig eller annen situasjonsbetinget risiko for økt smitte
3. Geografiske ulikheter i fordeling av smitte

Disse forholdene vil måtte vektes forskjellig når vi skal anbefale vaksine eller prioritere vaksine, særlig sett i lys av de før nevnte formålene med vaksinasjonen (se seksjon 2.4). Disse tre forholdene vil også kunne ha forskjellig betydning avhengig av hvor strengt vi må prioritere (hvor begrenset tilgangen på vaksine er), hvor lenge vi må prioritere strengt, hvordan pandemien utvikler seg og dermed hvor stort smittepresset er både lokalt og nasjonalt. Vurderingen mellom disse tre forholdene vil også påvirkes av kunnskap om effekt og sikkerhet ved vaksinene som etter hvert godkjennes.

5.1 Grupper med økt risiko for alvorlig forløp og død

Noen grupper har økt risiko for å utvikle alvorlig forløp av covid-19. Dette betyr ikke at alle i risikogruppene får alvorlig forløp, mange også i risikogruppene vil få milde symptomer.

Alvorlig forløp defineres i de fleste studier som behov for sykehusinnleggelse, intensivbehandling og/eller død. I Norge har flertallet hatt et mildt til moderat sykdomsforløp. Frem til nå har om lag 5 % av alle bekreftede tilfeller hatt behov for sykehusinnleggelse, og av de sykehusinnlagte, har om lag 19 % vært innlagt i intensivavdeling (44). Den faktiske relative andelen sykehusinnlagte er trolig lavere fordi mange ikke er blitt testet for covid-19 og dermed forblir udiagnostiserte. Samtidig ble mange alvorlig syke beboere i sykehjem ikke innlagt jf. Helsedirektoratets veileder (45), slik at sykehusinnleggelse ikke er en god indikator for alvorlig forløp hos de eldste. Til sammen har 375 dødsfall vært assosiert med covid-19 i Norge per 6.12.2020 (44). Gjennomsnittsalderen på personer som har dødd av covid-19 i Norge er 81 år, medianalderen er 84 år og 196 (52 %) er menn. Antall dødsfall per 100 000 stiger markant med økende alder. Det har hittil vært to dødsfall i aldersgruppen 0–19 år. Av de døde var 321 (86 %) registrert med minst én underliggende sykdom. 17 dødsfall (5 %) var registrert uten noen underliggende kronisk sykdom. For de resterende 37 (10 %) mangler det opplysning om underliggende sykdom. Gjennomsnittsalderen for personer uten underliggende sykdom var 75 år og medianalderen var 77 år.

Folkehelseinstituttet gir oppdaterte råd og informasjon til personer med risiko for alvorlig forløp av covid-19 på sin nettside (46).

Vurderinger knyttet til vaksinasjon av barn og unge i alderen 0-18 år er beskrevet i kapittel 5.1.4 *Barn og unge*. Alle vurderinger i denne delen av dokumentet gjelder voksne 18 år og eldre.

5.1.1 Risiko og alder

Høy alder peker seg ut som den dominerende risikofaktoren for alvorlig sykdom og død på grunn av covid-19, og risikoen øker eksponentielt med økende alder (tabell 5) (47;48). Ved høy alder øker forekomsten av kroniske sykdommer (47). Det kan være vanskelig å skille risiko knyttet til alder fra risiko knyttet til underliggende sykdom, men analyser som justerer for flere risikofaktorer viser at alder er en uavhengig risikofaktor (48;49).

Tabell 5. Antall sykehusinnleggelser, intensivinnleggelser og dødsfall i Norge fordelt på aldersgrupper hentet ut fra overvåkningssystemene til Folkehelseinstituttet i perioden 2. mars - 6. desember 2020.

Alders- grupper	Sykehusinnleggelse ^a			Intensivinnleggelse ^a			Dødsfall ^b		
	N ^c	N/100 000 ^d	RR ^e	N ^c	N/100 000 ^d	RR ^e	N ^c	N/100 000 ^d	RR ^e
20-39	201	14,6	0,3	20	1,4	0,1	1	0,1	0,0
40-49	274	37,9	0,7	38	5,3	0,5	5	0,8	0,5
50-59	377	53,6	1	74	10,5	1	11	1,6	1
60-69	336	57,7	1,1	101	17,3	1,6	34	5,8	3,7
70-79	320	73,4	1,4	78	17,9	1,7	81	18,6	11,9
80-89	210	113,2	2,1	31	13,4	1,3	139	74,9	48,0
90+	39	86,2	1,6				101	223,3	142,9

a kilde: beredskapsregisteret Beredt-C19. b kilde: MSIS. c N: antall tilfeller d antall tilfeller per 100 000 innbygger basert på innbyggertall fra SSB. e Relativ risiko hvor referansegruppe er 50-59 år.

5.1.2 Risiko og underliggende sykdommer

Covid-19 er en ny sykdom forårsaket av et nytt virus SARS-CoV-2, og det har derfor vært kort observasjonstid av sykdommens utbredelse og kliniske forløp i befolkningen. Kunnskap om

risikogrupper for alvorlig sykdomsforløp er dermed begrenset og basert på studier gjennomført i løpet av det siste året. Det er fremdeles sparsomt med oppdaterte norske data på hvilke grupper som har størst risiko for å bli syke av covid-19 (50-54).

Det understrekes at for de fleste, også for personer i risikogruppene, vil covid-19 ikke medføre sykehusinnleggelse. Velregulerte underliggende sykdommer reduserer risikoen for alvorlig sykdom. Alvorlighetsgrad av sykdom og antall underliggende sykdommer, kombinert med økende alder, vil påvirke risikoen for alvorlig forløp av covid-19 (39). I flere land er det observert at grupper av personer med høy risiko grunnet alvorlig underliggende sykdom eller tilstand har skjermet seg under pandemien for å unngå smitte. Det betyr at studier som inkluderer disse sannsynligvis underestimerer deres risiko for alvorlig forløp av covid-19. Studier gjennomført i Storbritannia i første del av pandemien fant at yngre personer med svært alvorlig underliggende tilstand hadde tilnærmet samme risiko for covid-19-relatert død som personer rundt 70 år (49). Det er en overvekt av menn, personer med lav sosioøkonomisk status, samt personer med minoritetsbakgrunn blant dem som får alvorlig sykdom, både i Norge og internasjonalt (se mer om dette i avsnitt 5.1.3 om andre grupper som kan ha økt risiko).

Studier gjennomført i befolkningen tyder på at visse underliggende sykdommer og helsetilstander kan medføre økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og død av covid-19 (48;54-58).

Folkehelseinstituttet legger både internasjonale vurderinger og en egen hurtigoppsummering av kunnskapsgrunnlaget til grunn for sine definisjoner av medisinske risikogrupper. Utvalget og definisjon av risikogrupper vil derfor endres i takt med kunnskapsutviklingen. Foreløpig mangler det kunnskap for å vurdere ulik grad av risiko for alvorlig forløp mellom ulike sykdommer og helsetilstander. Listen under er derfor ikke i prioritert rekkefølge og omfatter (49):

- Organtransplantasjon*
- Immunsvekkelse*
- Hematologisk kreftsykdom siste fem år*
- Annen aktiv kreftsykdom, pågående eller nylig avsluttet behandling mot kreft (spesielt immundempende behandling, strålebehandling mot lungene eller cellegift)*
- Nevrologiske sykdommer eller muskelsykdommer som medfører nedsatt hostekraft eller lungefunksjon*
- Kronisk nyresykdom eller betydelig nedsatt nyrefunksjon*
- Kronisk leversykdom eller betydelig nedsatt leverfunksjon
- Immundempende behandling som ved autoimmune sykdommer
- Diabetes
- Kronisk lungesykdom (annet enn velregulert astma)
- Fedme med kroppsmasseindeks (KMI) på 35 kg/m² eller høyere
- Demens
- Kroniske hjerte- og karsykdommer (med unntak av høyt blodtrykk)
- Hjerneslag

*Disse sykdommene/tilstandene kan gi en økt risiko for alvorlig forløp og død også hos yngre. Selv om dette også kan være tilfelle for enkelt pasienter innenfor andre av tilstandene nevnt over, er det på gruppenivå kunnskap som tilsier at personer med *tilstandene må vurderes særskilt og uavhengig av alder.

Annen alvorlig og/eller kronisk sykdom som ikke er nevnt i listen over kan også gi økt risiko for alvorlig forløp og død av covid-19. Dette vurderes individuelt.

Utdypende definisjoner av de ulike risikogrupper er beskrevet til slutt i dette dokumentet i appendiks 1. Disse gruppene vil revideres ettersom ny kunnskap kommer til, og dersom andre datakilder skulle bli inkludert i Beredt C-19 for eks. legemiddeldata.

Beboere i sykehjem er spesielt utsatt for alvorlig forløp av covid-19 på grunn av høy alder, høy forekomst av underliggende kroniske sykdommer og skrøpeligheit. Om lag 80 % av sykehjemsbeboere har kognitiv svikt. Flere studier viser risiko for rask spredning av covid-19 blant beboere i sykehjem, og at det kan være høy dødelighet ved utbrudd (59-61).

Antall personer i risikogruppe

For å kunne planlegge vaksinasjon av befolkningen, danne prioriterte grupper, og modellere ulike scenarioer, er det nødvendig å beregne antall personer med antatt forhøyet risiko for alvorlig forløp og død (risikogrupper). Definisjon av risikogruppene er operasjonalisert basert på listen over underliggende sykdommer og helsetilstander ovenfor (appendiks 1). I Beredskapsregisteret for covid-19 (Beredt C-19) (62) er diagnosekoder fra spesialisthelsetjenesten (ICD-10 koder i NPR (Norsk pasientregister)) sammenstilt med diagnosekoder fra primærhelsetjenesten (ICPC-2 koder i KUHR-databasen (Kontroll og utbetaling av helserefusjon)). Utgangspopulasjonen (antallet) og aldersfordelingen er basert på Folkeregisteret 10. desember 2020. Det understrekes at tallene er beheftet med usikkerhet da det i samarbeid med kliniske miljøer pågår et fortløpende arbeid med å kvalitetssikre definisjon av risikotilstander, datauttrekket kan bare definere risikotilstander tilbake til 2017, og fordi det for en del risikofaktorer som for eksempel alvorlig fedme, mangler nasjonalt representative data.

Tabell 6. Antall voksne personer i befolkningen og antall personer med minst en risikofaktor i ulike alderskategorier basert på datauttrekk fra Beredskapsregisteret for covid-19 (Beredt C-19).

Alderskategori	Befolkningsgrunnlag	Antall med minst en risikotilstand
18-44 år	1 920 000	160 000
45-54 år	745 000	125 000
55-64 år	650 000	175 000
65-74 år	540 000	225 000
75-84 år	290 000	160 000
>=85 år	120 000	70 000
Totalt antall voksne	4 265 000	915 000

Videre er det om lag 40 000 sykehjemsplasser i Norge (63), og sykehjemsbeboere er en gruppe med høy risiko for alvorlig forløp av covid-19.

5.1.3 Andre grupper som kan ha økt risiko

I en god del tilfeller kan ikke risiko for alvorlig forløp av covid-19 forklares av underliggende sykdom og helsetilstand alene, men som et samspill mellom medisinske, sosiale og flere andre forhold.

Psykiske lidelser: Studier viser betydelig økt risiko for tidligere død blant personer med alvorlige psykiske lidelser sammenliknet med befolkningen for øvrig (64). Det er høyest overdødelighet blant pasienter med schizofreni og rusmiddelmisbruk, og risikoen er økt for begge kjønn og i alle aldersgrupper. Disse pasientene har høy grad av somatisk samsykelighet, spesielt hjerte/kar- og lungesykdommer (55). Det er vist at det blant pasienter med psykiske

lidelser gjennomføres færre adekvate somatiske undersøkelser, selv blant pasienter med kjent somatisk sykdom (65). Dette kan medføre en underdiagnostisering som også slår ut i epidemiologiske studier som baserer seg på diagnoser registrert i helsetjenesten. Man kan også anta at personer med kroniske psykiske lidelser i mindre grad tester seg for sars-CoV-2 enn andre grupper. Dermed vil ikke alltid et eventuelt funksjonsfall pga. alvorlig forverring av en psykisk lidelse relatert til covid-19, fanges opp av behandlende instans. Og tilsvarende vil ikke alltid covid-19-assosiert død registreres som dette. Personer med alvorlig psykisk sykdom som lever alene og ikke er i lønnet arbeid, vil være spesielt utsatt for funksjonsfall ved langvarig tilbaketrekking fra samfunnet (47;66). En dansk studie av over 11 000 covid-19-positive fant at pasienter med psykiatrisk diagnose og covid-19 som ble utskrevet fra sykehus med antipsykotika i pandemiens første 3 måneder, hadde 3 ganger høyere odds for covid-19-relatert død i justerte analyser; tilsvarende var odds ratio 1,8 for benzodiazepiner og 1,5 for antidepressiva (56). Totalt 577 covid-19-relaterte dødsfall var registrert i perioden (13 i denne gruppen). Alder var den sterkeste prediktor for død (OR 4,4 for 60-69 år, referanse: 50-59 år). Teststrategien var initialt rettet mot de sykeste, og letaliteten kan ha vært overestimert. Folkehelseinstituttet vil belyse dette nærmere i analyser i norske data i Beredt-C-19.

Særskilte grupper: Både sosiale og medisinske forhold kan påvirke risikoen både for å bli smittet og for å få alvorlig forløp av covid-19. Flere faktorer i kombinasjon øker risikoen. Folkehelseinstituttets risikovurdering fra 01.07.2020 definerer særskilte eller sårbare grupper som “personer med sosiale forhold som gjør dem mer utsatt for å bli smittet, for å ha dårlig kontakt med helsetjenesten, eller for å være i et miljø der lokale utbrudd oppdages sent” (67). En hurtigoppsummering av sju studier i juni 2020 tyder på at etnisk bakgrunn, lav inntekt, fattigdom og å leve i dårlig stilte områder kan være assosiert med økt risiko for alvorlig forløp sammenliknet med den generelle befolkningen (68).

Det er for disse særskilte gruppene med dagens kunnskap vanskelig å si hva som kan ligge bak den økte risikoen. Dette kan blant annet være trangboddhet, mindre tilgang på informasjon om og lavere etterlevelse av smitteverntiltak, forsinket behandling eller mindre tilgang på behandling i tillegg til medisinske forhold. Det er også mulig at medisinske risikofaktorer for et alvorlig forløp av covid-19 er underdiagnostiserte blant særskilte grupper. Grunnet alle disse forholdene og begrensingen i entydig kunnskap, er det for disse gruppene vanskelig så langt å foreta tydelige anbefalinger og prioriteringer. Det er derimot viktig at disse gruppene får spesiell oppmerksomhet når det kommer til å gjennomføre vaksinasjon, og at målgruppespesifikk kommunikasjon om vaksinasjonen utvikles.

Røyking øker risiko for hjerte- og karsykdom, kreft og kronisk lungesykdom som alle er risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19. I analyser hvor man justerer både for røyking og sykdommer forårsaket av røyking, er det gjort motstridende funn av røyking som egen risikofaktor. Det er behov for flere studier for å avklare røyking som uavhengig risikofaktor.

5.1.4 Barn og unge

Kunnskapen om covid-19 så langt tilsier at barn og unge har svært lav risiko for alvorlig covid-19 sykdom, og at barn i mindre grad enn voksne bidrar i smittespredningen. Ungdommers rolle i smittespredning er mer usikker.

Det er i september 2020 publisert to store studier fra Europa om barn med covid-19 (53;69;70). Hovedkonklusjonen i disse studiene er at barn blir relativt mildt rammet av covid-19 sykdom. Det er imidlertid noe evidens for at barn med underliggende kroniske og komplekse lidelser kan ha økt risiko for sykehusinnleggelse og et alvorligere forløp ved covid-19. En oppsummering av data på norske barn fra våren 2020 viser at dette også stemmer for norske forhold (50;53).

Covid-19 vaksinerne som er under utvikling har så langt ikke vært utprøvd på barn og unge. Dette, i tillegg til at barn og unge generelt har svært lav risiko for alvorlig sykdom av SARS-CoV-2, tilsier at barn og unge ikke skal anbefales covid-19 vaksinasjon før data på sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen foreligger.

5.1.5 Gravide

Gravide kan ha økt risiko for alvorligere forløp av enkelte virusinfeksjoner, som for eksempel influensa. Studier (71) har så langt vist at det er mulig at en større andel av gravide som smittes med SARS-CoV-2 ikke får symptomer, samtidig som det kan se ut til at gravide med covid-19 som får symptomer har noe større risiko for å trenge behandling på sykehus, intensivavdeling og med respirator. Gravide med underliggende sykdommer som diabetes (her menes diabetes oppstått før svangerskapet), hjerte- og karsykdom og/eller fedme kan ha noe økt risiko for alvorlig sykdom, og dette samsvarer med funn fra befolkningen for øvrig.

Medisinsk fødselsregister ved Folkehelseinstituttet har gjort en utvidet datainnsamling om gravide med SARS-CoV-2 under pandemien (72). I perioden fra mars til juni har 17 gravide kvinner med positiv test for covid-19 vært innlagt i sykehus, av dem hadde 13 født ved utgangen av juni. De fleste kvinnene var friske og hadde ikke kjente risikofaktorer i form av kronisk sykdom eller komplikasjoner i svangerskapet. Foreløpige resultater viser at det har gått bra med både kvinnene og barna deres.

Vaksinasjon av gravide gjøres som hovedregel ikke i svangerskapets første trimester, men unntak kan være aktuelt ved stor smitterisiko hvis sykdommen det vaksineres mot oftest medfører høyere risiko enn vaksinasjonen.

Det vil trolig foreligge lite data om sikkerhet og effekt for gravide når de første vaksinerne blir tilgjengelig, noe som gjør det utfordrende å anbefale vaksinasjon til gravide i starten (6). Samtidig er det viktig at gravide inkluderes i studier rettet mot både forebygging og behandling (73). Dersom vaksiner av gravide iverksettes, vil den utvidede datainnsamlingen ved Fødselsregisteret bidra til at det er mulig å overvåke utfall hos kvinnen og fosteret/nyfødte.

5.2. Yrker med mulig økt risiko for smitte

5.2.1 Helsepersonell

En anbefaling om vaksine til helsepersonell kan begrunnes på flere måter: 1) helsepersonell som selv er i risikogruppe for alvorlig forløp av covid-19, 2) om helsepersonell som yrkesgruppe er særlig utsatt for å bli smittet gjennom sitt arbeid, 3) helsepersonells risiko for å overføre smitte til sårbare pasienter. Punkt 2 omfatter også behovet for å opprettholde en tilfredsstillende beredskap i helsetjenesten under utbrudd. Disse faktorene vil vektes ulikt avhengig av vaksinens egenskaper. Hvis vaksinen(e) primært har effekt mot alvorlig sykdom og død for den enkelte, vil risiko for sykdom hos helsepersonell veie tyngre. Dersom vaksinen også påvirker smittespredningen i betydelig grad, vil vaksinasjon av helsepersonell for å beskytte risikogrupper vektlegges.

Smitterisiko og sykdomsbyrde blant helsepersonell

En foreløpig upublisert studie utført av forskere på Folkehelseinstituttet bruker data fra beredskapsregisteret Beredt C-19 til å undersøke om det var forskjell i smitterisiko for covid-19 mellom ulike yrkesgrupper (74). Studien viser at helsepersonell og sjåfører var mest utsatt i den første pandemiperioden vinteren og våren 2020. I perioden juli-november var det ikke flere covid-19-tilfeller blant helsepersonell enn blant andre. Forskjellen kan skyldes at det i første periode var mangel på testutstyr, at personer i risikogrupper og helsepersonell ble prioritert for

testing, og større reiseaktivitet blant enkelte grupper helsepersonell. I den andre perioden var det utstrakt testing i befolkningen, smitteverntiltak var implementert i større grad, og færre reiste til utlandet. En begrensning ved studien er at den ikke undersøkte sammenheng mellom yrke og antatt smittested. Flere utenlandske studier (75-78) indikerer at helsepersonell kan ha høyere risiko for smitte enn befolkningen for øvrig, men at tilstrekkelig tilgang på og riktig bruk av personlig beskyttelsesutstyr, i kombinasjon med andre smitteverntiltak i helsetjenesten, reduserer risiko for smitte.

Risiko for smitte fra helsepersonell til pasienter

Utenlandske studier viser at helsepersonellens betydning som smittekilde for pasienter varierer mellom pasientgrupper og helsetjenestenivå. Sårbarhet og risiko for alvorlig covid-19 hos pasientene påvirkes blant annet av alder, underliggende sykdommer, funksjonsnivå, bosituasjon og antall ulike kontakter. Konsekvensen av mulig smitte fra helsepersonell til pasienter er størst i situasjoner der helsepersonell har nær kontakt med pasienter, møter svært sårbare pasienter i sitt daglige virke, og/eller utgjør en vesentlig del av pasientenes omgang med andre.

Utenlandske studier viser at helsepersonell sammenliknet med andre grupper kan ha økt risiko for å bli smittet av covid-19, samtidig som infeksjonen ofte har et mildt eller asymptomatisk forløp (75-77). Dette medfører en risiko for at helsepersonell med få eller ingen symptomer kan gå på jobb og smitte pasienter, sykehjemsbeboere og andre.

Prioritering mellom grupper av helsepersonell

Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa av 2014 (4) slo fast at vedvarende smitteeksponert personell i helsetjenestene skulle være den høyest prioriterte gruppen ved fordeling av antiviralia og vaksiner av hensyn til det smittepress de var utsatt for og behovet for å opprettholde forsvarlige tjenester for et økende antall pasienter. Planen tok utgangspunkt i tre scenarier av varierende alvorlighetsgrad, men modellene tok ikke høyde for øvrige smitteverntiltak. Smitteverntiltakene som er iverksatt i den nåværende pandemien har imidlertid hatt god effekt, og spørsmålet om hvorvidt helsepersonell eller grupper av helsepersonell skal prioriteres fremfor eller på linje med risikogrupper må vurderes på nytt i lys av dette, og i lys av kunnskap om vaksinene og pandemiens forløp.

Helsepersonell i sykehjem / botilbud for eldre

Sykehjemsbeboere har en økt risiko for et alvorlig forløp av covid-19. Flere studier viser risiko for rask spredning av covid-19 blant beboere i sykehjem, og at det kan være høy dødelighet ved utbrudd (59;79;80). Sykehjemsbeboere har vanligvis lavere effekt av vaksiner enn andre, blant annet på grunn av immunaldringen. Immunaldringen er endringer i immunsystem hos eldre mennesker, som gjør eldre mer utsatt for alvorlige infeksjoner og fører til en økning i kreftforekomst og andre kroniske sykdommer. Videre kommer helsepersonellet tett på beboeren, og de utgjør en stor del av deres bomiljø og omgangskrets - noe som øker betydningen av helsepersonell som mulig smittekilde overfor denne gruppen. Situasjoner med et høyt antall syke eller et høyt antall ansatte i karantene vil også raskt få konsekvenser for institusjonens evne til å opprettholde forsvarlig drift.

Antall av ulike grupper av helsepersonell og andel helsepersonell i risikogruppe

Folkehelseinstituttet har estimert antall helsepersonell med antatt pasientkontakt og hvor mange av disse som tilhører minst en medisinsk risikogruppe for alvorlig forløp av covid-19 i henhold til Folkehelseinstituttets definisjon (appendiks 2, tabell 6). Mer enn 12 % av landets helsepersonell har også minst én medisinsk risikotilstand for et alvorlig forløp av covid-19. Disse bør få tilbud om vaksiner så snart en av disse gruppene prioriteres til vaksinering.

Tabell 7. Antall helsepersonell med antatt pasientkontakt og antall helsepersonell som selv er i risikogruppe for alvorlig forløp av covid-19.

Alders-kategori	Helse-personell kategori I § med minst en risiko-tilstand	Helse-personell kategori I	Helse-personell kategori II # med minst en risiko-tilstand	Helse-personell kategori II	Helse-personell kategori I og II med minst en risiko-tilstand	Helse-personell kategori I og II
18-44 år	21 000	222 000	1 600	17 000	22 000	230 000
45-54 år	11 000	70 000	1 000	6 000	12 000	75 000
55-64 år	13 000	60 000	1 200	5 000	14 000	65 000
Totalt	45 000	352 000	3 800	28 000	48 000	370 000

§ Helsepersonell kategori I er ansatte i helsetjenesten med pasientkontakt som jobber i somatikk, sykehjem og hjemmebaserte tjenester.

Helsepersonell kategori II er ansatte i helsetjenesten med pasientkontakt som jobber i psykisk helsevern og rusomsorg.

Aldersfordelingen (antallet) er basert på Folkeregistertall som ble oppdatert 10. desember 2020. Risikogrupper er basert på definisjonen i kapittel 4.2 og appendiks 1. Helsepersonell med antatt pasientkontakt er basert på yrkeskoder og næringskoder fra NAVs Arbeidsgiver- og arbeidstakerregister (se appendiks 2). Sammenstilling av data er gjort i beredskapsregisteret Beredt C-19, og analysene er gjort 14.12.2020.

5.2.2 Yrkesgrupper som er kritiske for samfunnets funksjon

Et stort sykefravær vil kunne ramme sentrale funksjoner i samfunnet, såkalte kritiske samfunnsfunksjoner. Dette er funksjoner knyttet til samfunnets og befolkningens grunnleggende behov, så som vann, mat, varme, trygghet, med mer. I Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa av 2014 (4) sto personell med kritiske samfunnsfunksjoner oppført som nivå 5 i vurderingen av vaksineprioritet (etter henholdsvis smitteeksponert personell i helsetjenesten, risikogrupper, barn i alderen 6-24 måneder og gravide), men med følgende forbehold: *“Ved høy sykkelighet eller alvorlighet vil utvalgt nøkkelpersonell kunne få særskilt prioritet når det er fare for at samfunnskritiske tjenester bryter sammen (...)”*. Personell i kritiske samfunnsfunksjoner ble ikke tildelt slik særskilt prioritet under svineinfluensapandemien i 2009. Det er heller ikke så langt i den nåværende pandemien forhold som tilsier at dette vil være nødvendig, i lys av de atferdsrettede smitteverntiltakene som er iverksatt i samfunnet. Dette vil kunne endre seg om smittesituasjonen i Norge øker, med økende risiko for mange syke samtidig i yrkesgrupper som er kritiske for samfunnets funksjon. De aller fleste arbeidstakere i samfunnskritiske tjenester vil også kunne beskytte seg mot smitte ved å etterleve de til enhver tid gjeldende smitteverntiltak som til nå har hindret et stort sykdomsfravær i disse yrkesgruppene. Det er også flere forhold rundt problemer med å avgrense slike grupper, logistiske og kommunikasjonsmessige forhold som må vurderes nøye før man velger å prioritere slike yrkesgrupper for vaksinasjon.

5.2.3 Andre yrkesgrupper med mulig økt risiko for smitte

En rekke yrkesgrupper kan tenkes å ha økt risiko for å bli eksponert for smitte med SARS-CoV-2. Dette er primært yrkesgrupper som blir eksponert for relativt nær kontakt med mange andre mennesker som en del av sitt yrke. Drosjesjåfører, bussjåfører, ansatte i butikk og andre serviceyrker er alle eksempler på grupper som kan tenkes å ha økt risiko. En norsk studie (74) viser at i den første fasen av pandemien var det økt risiko for smitte blant sjåfører i persontrafikk (drosje, buss og trikk) i tillegg til helsepersonell, mens det så langt i den andre

fasen av epidemien har vært en økt risiko blant bartendere, kelnere, matbutikkansatte, drosjesjåfører og flyverter. Det er en del begrensinger ved studien, blant annet at den ikke viser sammenheng mellom yrke og hvor smitten har skjedd.

Lærere og barnehagepersonell er også yrkesgrupper som blir eksponert for nær kontakt med personer, og da primært barn, utenfor egen husstand. Disse yrkesgruppene kunne derfor tenkes å være ekstra utsatt for risiko for å bli smittet. Den før nevnte norske studien viser ingen økt risiko blant lærere og barnehagepersonell, og dette er heller ikke funnet en slik økt risiko blant lærere i Sverige, funn som nylig er bekreftet av en svensk kunnskapsoppsummering (81;82). Noe av grunnen kan ligge i barns beskjedne rolle som smittespredere. På den andre siden er det fra WHO (6) trukket frem at det kan være grunnlag for å anbefale vaksine til ansatte i utdanningssektoren hvis dette er nødvendig for å sikre barn deres grunnleggende rettighet for tilstedeværelse på skolen. Her vil graden av smittespredning og behovet for å begrense barn og unges tilstedeværelse i barnehage og skole være av betydning.

5.3. Geografiske ulikheter i smitte

Så langt i denne pandemien er det tydelig at smittespredningen har vært størst i de største byene, både i Norge og i andre land. Det bør derfor vurderes om tett befolkede områder skal prioriteres for vaksinasjon. Videre kan vaksinasjon være viktig for å begrense smitte i områder med større utbrudd, såkalt reaktiv vaksinerings. Modellerings som beskrives i det neste kapitlet, viser forskjellige scenarioer hvor også geografisk prioritering er inkludert som en del av variablene.

Også med hensyn til de overordnede formålene med vaksinasjon vil en geografisk prioritering basert på smittetrykket kunne være formålstjenlig. Eldre og risikogrupper vil ha større risiko for å bli smittet, få alvorlig forløp og død i områder med høyere smittepress.

Det er flere forhold som må vurderes for å avgjøre om det er hensiktsmessig å prioritere utfra geografiske ulikheter i smitte. For det første må det være slik at det er tilstrekkelig store forskjeller og med en relativt tydelig avgrensing slik at en prioritert distribusjon kan gjennomføres. Dernest må det være egenskaper ved vaksinen som gjør den egnet. En-dosevaksiner med relativt rask immunrespons kan sies å være bedre egnet enn en to-dosevaksine hvor det tar lenger tid å bygge opp tilstrekkelig immunitet. Vaksiner som har god evne til å redusere smittsomhet vil kunne ha god evne til å bryte et lokalisert utbrudd, mens vaksiner uten dette vil primært redusere alvorlig sykdom og død i det affiserte området.

Det er noen forhold som taler mot å bruke geografiske ulikheter i smitte for å prioritere vaksiner. Mange reiser fra rurale til urbane strøk i jobb- eller fritidssammenheng, og også i mindre samfunn ser vi stadig relativt sett store utbrudd selv om spredningspotensialet er mindre der det er færre mennesker. Det er logistisk krevende å ikke kunne planlegge distribusjonen i god tid, eller måtte endre distribusjonsplaner for å dirigere vaksineutsendelser til områder med stor smittespredning.

Avhengig av hvor streng prioritering det er nødvendig å gjøre, kan en geografisk prioritering i henhold til smitte være fra å bare kunne vaksinere deler av landet (få doser) til at man starter i de deler av landet med høyest smitte og deretter vaksinerer seg utover.

Om ikke geografisk prioritering brukes som et styrende prinsipp i prioriteringen av vaksiner, vil det fortsatt være gode grunner for å planlegge for et beredskapslager av vaksiner for å kunne bruke disse reaktiv ved større utbrudd i områder med lav vaksinedekning (6).

5.4 Andre lands vurderinger av risikogrupper

De fleste land i Europa har sammenfallende anbefalte grupper som Norge, selv om rekkefølgen kan være forskjell i forskjellige land. Smittepresset har vært forskjellig i forskjellige europeiske land, og dette gjenspeiles i prioriteringene. En del andre europeiske lands anbefalinger er oppsummert i tabell 7. Det er viktig å påpeke at hvert land vil definere egne inklusjons og eksklusjonskriteriene for mange av gruppene.

Tabell 8. Foreløpige prioriterte grupper for vaksinasjon mot covid-19. Rangeringen av nevnte grupper tilsvarer ikke nødvendigvis den endelige rekkefølgen som landene vil velge (83-85).

Belgia	Danmark	Tyskland	UK	Sverige
				
• Beboere og ansatte på eldreheim • Helsepersonell • Personer > 65 • Personer > 45 med underliggende sykdommer • Samfunnskritisk personell	• Personer med lungesykdom og eldre • Enkelte helsepersonell-funksjoner • Deretter: prioritering etter alder • Samfunnskritisk personell	• Personer med medisinske risikofaktorer • Personer > 65 • Helsepersonell • Samfunnskritisk personell	• Sykehjemsbeboere • Helsepersonell • Personer > 80 • Personer > 70 • Personer > 65 • Høyrisikogrupper <65 • Moderate risikogrupper <65 • Personer >60 • Personer > 55 • Personer > 50 • Resten av befolkningen	• Personer > 70 • Risikogrupper for alvorlig sykdom • Helsepersonell (inkl. sykehjem)

WHO har også publisert anbefalinger for prioriterte grupper, basert på ulike smittescenarier og forskjellige mengder av vaksinedoser som er tilgjengelige. Prioriterte grupper inkluderer helsepersonell, risikogrupper (inkl. medisinske og sosioøkonomiske risikofaktorer) og personer i kritiske samfunnsfunksjoner (6).

6. Modellering av vaksinasjonsstrategier mot COVID-19 i Norge

6.1 Formål og fremgangsmåte

Formålet med modelleringen er å understøtte pågående politiske beslutninger om prioritering av vaksinasjon i Norge ved å belyse forventet effekt av ulike vaksinasjonsstrategier.

Modelleringen er utført av *Folkehelseinstituttets COVID-19 modelleringsgruppe*, som er et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet, UiO, Norsk Regnesentral og Telenor Research. Det er usikkerhet knyttet til mange aspekter rundt covid-19 vaksinasjon, inkludert vaksinens effekt, tilgjengelighet av vaksiner i Norge, kapasitet i kommunene til å vaksinere, opptak av vaksinen i befolkningen samt den epidemiologiske situasjonen i tiden fremover.

For å avdekke betydningen av disse faktorene, har vi valgt å gjennomføre et scenario-basert studie. Hvert scenario representerer gitte forutsetninger i form av spesifikke antakelser om vaksinens beskyttende effekt mot infeksjon og mot alvorlig sykdom og død, antakelser om hastighet av vaksinering og forventet opptak i befolkningen og antakelser om epidemiens utvikling fremover.

Innen hvert scenario identifiserer vi optimale vaksinasjonsstrategier, målt i forhold til vaksinasjonsprogrammets effekt gjennom hele 2021 på:

- Antall covid-19-relaterte dødsfall
- Antall sykehusinnleggelser som skyldes covid19-relaterte innleggelser
- Antall covid-19 pasienter som får respiratorbehandling
- Antall covid-19 infeksjoner

Det gjøres også en vurdering av forventet flokkimmunitet i befolkningen, samt en vurdering av konsekvenser ved en total gjenåpning av samfunnet uten smittevernrestriksjoner i løpet av 2021.

Vi har valgt å benytte ensemblemodellering med bruk av to ulike modeller til å simulere effekten av vaksinasjon:

1. en deterministisk, alders-strukturert metapopulasjonsmodell på fylkesnivå med homogen miksing innen hver region og mobilitet mellom fylker basert på norske mobiltelefondata.
2. en individbasert modell som følger interaksjoner av rundt 5.37 millioner individer i et virtuelt samfunn som representerer Norge. Modellen inneholder husholdninger, barnehager, skoler, og er tilpasset med bruk av sosiodemografiske data fra SSB og Eurostat.

Begge modeller er tilpasset samme utgangsbetingelser og identiske scenarioer. Denne fremgangsmåten er valgt for å unngå uforholdsmessig tillit til resultater og vurderinger basert på en enkel modell og dermed gi en mer robust og omfattende beskrivelse av de usikkerhetene som knytter seg til modellene, deres parametersetting og struktur(86).

Valg av scenarioer og vaksinasjonsstrategier er gjort i samarbeid med det epidemiologiske fagmiljø på Folkehelseinstituttet og referansegruppen knyttet til en helseøkonomisk evaluering. Modellene er basert på eksisterende modeller, som er tilpasset covid-19 og antakelser om sykdomsforløp og sykehusopphold er basert på analyse av norske registerdata. Vi bemerker, at det er betydelig usikkerhet knyttet til modellenes antakelser om sykdomsforløp, smittsomhet og mobilitet, og derfor bør resultatene vurderes varsomt.

Sammendrag av resultater:

- Matematisk modellering er et nyttig verktøy for å informere beslutningstakere i forbindelse med planlegging av vaksinasjonsstrategier. Vi har gjort en scenario-basert studie som inkluderer et mangfold av ulike antakelser om vaksineeffekt, opptak, epidemiologiske forhold, samt vaksineforsyning for å belyse den forventede effekt ved ulike vaksinasjonsstrategier i Norge.
- Samlet viser modellering at valg av vaksinasjonsstrategi kan ha en stor innvirkning på antall avvergede dødsfall, innleggelser og infeksjoner.
- I de fleste scenariene gir vaksinerings av eldre og risikogrupper i prioritert rekkefølge den største reduksjonen av dødsfall.
- For lave reproduksjonstall gir en regional strategi der fylker med sterkest vekst i smitte blir prioritert en større reduksjon av dødsfall.
- For reduksjon i antall som trenger respiratorbehandling er de optimale strategiene i stor grad samsvarende med de optimale strategiene for reduksjon av dødsfall, men for reduksjon i sykehusinnleggelser er bildet mer uklart og ulike strategier som gir best resultat for ulike scenarier.
- Prioritering av risikogrupper ved vaksinasjon er generelt mest effektiv når vaksinasjonen gjøres aldersstrukturert fra høy til lav alder.
- For å redusere antall smittede er en regional kontakt-basert strategi foretrukket i alle scenarier. Resultatet samsvarer med tidligere resultater som viser at under en bred rekke

av antakelser vil en strategi som er målretta til å beskytte grupper med den høyeste risiko for å bli smittet ha den største effekt på transmisjonen (87).

- Regional prioritering gir størst effekt ved tilfeldig og kontaktbasert vaksinasjon
- Modelleringen viser at med gitte antagelser om opptak og vaksine-profiler vil vi ikke nå flokk-immunitet, men med en stor andel av befolkning vaksinert kan man nå en situasjon der en full gjenåpning i 2. halvår av 2021 vil gi en epidemisk bølge med færre enn 200 pasienter som trenger respiratorbehandling.
- Det er forskjeller mellom modellenes forventninger om epidemiens størrelse uten vaksinasjon og deres konklusjoner i noen scenarioer. Dette skyldes den ulike struktur i modellene, hvor den individbaserte modellen er stokastisk og gir en mer detaljert og realistisk beskrivelse av heterogeniteter i kontakter mellom individer i samfunnet. Her modelleres smittedynamikken som et resultat av kontaktnettverk innen ulike lokaliteter, så som husholdninger, barnehager, skoler og arbeidsplasser samt det offentlige rom. Metapopulasjonsmodellen antar tilfeldig miksing innen hvert fylke og tilfeldig mobilitet av individer uten hensyntagen til bosted.

6.2 Vaksinasjonsstrategier

I analysen sammenliknes effekten av følgende fem strategier:

- **Strategi 1** prioriterer eldre og risikogrupper med høy risiko for alvorlig sykdom samt helsepersonell for å skjerme sårbare pasienter mot smitte og beskytte utsatte helsearbeidere og samtidig sikre kapasitet i helsesektoren.
- **Strategi 2** er lik strategi 1 men med tilfeldig vaksinasjon innen alle prioriterte grupper for å vurdere betydningen av en rigid aldersbasert vaksinasjon, som kan være praktisk utfordrende, mot en mer fleksibel vaksinerings innen risikogrupper.
- **Strategi 3** er en kombinasjonsstrategi hvor først de eldste og aller mest utsatte vaksineres, hvoretter yngre med flest kontakter prioriteres for effektivt å bremse epidemien.
- **Strategi 4** er en strategi som søker å bremse epidemien gjennom å vaksinere aldersgrupper med høyest kontakthypighet
- **Strategi 5** representerer en null-strategi og vil gi informasjon om den forventede effekt av å prioritere vaksinen.

For hver strategi undersøker vi enn videre både nasjonal og regional prioritering som beskrevet i Tabell 10.

Tabell 9: Vaksinasjonsstrategier med spesifikasjon av prioritering og kortnavn

#	Kortnavn	Prioritering
1	65+MRH-A	Aldersgruppen 65+ år prioriteres først med alders-gruppert vaksinasjon fra høy til lav alder (90+ år; 80-89 år; 70-79 år; 65-69 år); deretter medisinske risikogrupper 55-64 år; deretter medisinske risikogrupper 45-54 år; deretter medisinske risikogrupper 18-44 år; deretter helsepersonell; deretter hele befolkningen 18-64 år.
2	65+MRH-T	Aldersgruppen 65+ år prioriteres først med tilfeldig vaksinasjon; deretter medisinske risikogrupper 18-64 år med tilfeldig vaksinasjon; deretter helsepersonell; deretter hele befolkningen.
3	75+-kontakt	Aldersgruppen 75+år prioriteres først med alders-gruppert vaksinasjon fra høy til lav alder (90+ år; 80-89 år; 75-79 år); deretter prioriteres aldersgrupper med høy kontaktrate (18-29 år; 30-39 år; 40-49 år; 50-59 år; 60-69 år; 70-74 år).
4	Kontakt	Aldersgrupper med høyest kontaktrate prioriteres først (18-29 år; 30-39 år; 40-49 år; 50-59år; 60-69 år; 70-79 år; 80+ år)
5	Tilfeldig	Tilfeldig vaksinasjon av befolkningen uavhengig av alder og risikogruppe

Tabell 10. Beskrivelse av geografisk prioritering

Kortnavn	Geografisk prioritering
Regional Reg	Det vaksineres i opptil 3 fylker hver måned. Fylker utvelges hver måned i forhold til hvor økningen i antallet av smittede de foregående uker er størst ($R_{eff} > 1$). Antallet av vaksiner tildeles mellom fylkene i forhold til befolkningens størrelse. Regional prioritering fortsettes inntil alle fylker opplever et fall i antallet av smittede ($R_{eff} < 1$). Såfremt ikke alle vaksiner kan prioriteres regionalt, fordeles de i overensstemmelse med de valgte strategi tilfeldig i landets øvrige fylker.
Nasjonal	Alle fylker prioriteres likt. Antallet av vaksiner hver måned fordeles geografisk i forhold til befolkningens størrelse

Fordi det er vanskelig i den individbaserte modellen å estimere øyeblikkelige reproduksjonstall, utvelges fylker i modellene ved å sammenlikne utviklingen i insidens de 2 foregående uker før den første dag i hver måned.

I modellene inngår ikke lokaliteter for sykehus eller sykehjem. Interaksjoner mellom helsearbeidere og pasienter eller sykehjemsbeboere er derfor ikke håndtert; effekten av å vaksinere helsearbeidere kan derfor ikke skilles fra effekten av å vaksinere tilfeldige individer i samme aldersgruppe. Det er ikke inkludert strategier hvor helsearbeidere prioriteres først. I tråd med etikk-gruppens anbefaling bør helsearbeidere prioriteres først med utbredt smitte i samfunnet hvor kapasiteten i helsesektoren er i risiko for å bli utfordret. Erfaringen under covid-19 epidemien så langt har ikke ført til kapasitetsutfordringer i helsesektoren. På grunn av begrenset tid er denne strategien ikke vurdert.

Vurderingen av vaksinasjonsprogrammet er gjort i en tidsperiode på 12 måneder regnet fra 1. januar 2021, hvor vaksineringsen antas å starte. I første omgang ble gjort simuleringer i 24 måneder, men det var ingen eller ubetydelige effekter i det andre året; eneste unntakelse var $R_{eff}=1.1$ for metapopulasjonsmodellen. Alle personer over 18 år tilbys vaksinen (i prioritert rekkefølge), men det er kun en andel som forventes å takke ja.

6.3 Vaksineeffekt

I simuleringene tar vi utgangspunkt i en 2-dose-vaksine med 21 dager mellom første og andre vaksinasjon tilsvarende anbefalinger for covid-19 vaksinen fra Pfizer/BioNTech. Vi antar at alle fullvaksineres (får 2 doser).

Vi vurderer 5 ulike hypotetiske vaksineprofiler. Vaksinens beskyttende effekt mot infeksjon og mot alvorlig sykdom/død kan være høy (H) eller lav (L). Vaksineprofilene kalles HH, LL, HL og LH, hvor det første bokstav refererer til effekt på infeksjon og det andet bokstav refererer til effekt på alvorlig infeksjon og død. Spesielt refererer LH-profilen til en vaccine med begrenset beskyttende effekt mot transmisjon men med høy direkte beskyttelse mot alvorlig sykdom. Basert på nylige publiserte resultater fra Pfizer/BioNTech og Moderna som indikerer opp til 95% beskyttelse mot covid-19, har vi inkludert en profil som kalles Optimal (25;40). Vi antar at vaksinen ikke har effekt på transmisjon utover den, som oppnås gjennom beskyttelse mot infeksjon. Det primære endepunkt for fase-III studier er symptomatisk sykdom mens effekten på transmisjon på nuværende tidspunkt ikke kan vurderes. Vaksineeffekten er valgt med utgangspunkt i forventet effekt av sesonginfluensavaksinen med en lavere antatt effekt hos eldre.

Tabell 11. Hypotetiske vaksineprofiler i simuleringen

Profil	Effekt mot	<50år	50-59år	60-60år	70-79år	80+år
Optimal	infeksjon	95%	95%	95%	90%	90%
	alv. Sykdom/død	95%	95%	95%	90%	90%
HH	infeksjon	80%	75%	70%	65%	60%
	alv. Sykdom/død	80%	75%	70%	65%	60%
LL	infeksjon	60%	55%	50%	45%	40%
	alv. Sykdom/død	60%	55%	50%	45%	40%
LH	infeksjon	60%	55%	50%	45%	40%
	alv. Sykdom/død	80%	75%	70%	65%	60%

Effekten av vaksinen antas å øke lineært over en periode på 28 dager etter første vaksinasjon, fra ingen beskyttelse (dag 0) til maksimal beskyttelse fom dag 28. I modellene antas vaksinen å ha en beskyttende effekt hos alle vaksinerte individer. Tallene i tabell 11 angir en gjennomsnittlig verdi for beskyttelse. Det betyr, at vaksinerte personer kan smittes, men at risikoen er redusert med mellom 40-95% sammenliknet med en ikke-vaksinert person, gitt samme eksponering. Effekten på alvorlig sykdom og død skal fortolkes på samme måten.

Vi antar at både naturlig infeksjon og vaksinasjon gir full immunitet i hele studieperioden.

6.4 Vaksineopptak

Det er forventet at ikke alle vil takke ja til vaksinasjon. Basert på erfaring med andre vaksiner, særlig Pandemrix under forrige pandemi hvor opptaket var noe under 50%, vil en betydelig andel av befolkningen velge ikke å la seg vaksinere (Lavt opptak). Nylige befolkningsundersøkelser fra blant annet Rogaland fylke tyder på en meget positiv holdning til vaksinasjon mot covid-19. I undersøkelsen svarte mellom 70 og 95% av deltakere i ulike aldersgrupper at de er positive til å la seg vaksinere. Derfor har vi inkludert et alternativ med høyere opptak (Høyt opptak). For å gi en bredere vurdering, har vi også simulert scenarioer med et medium opptak, mellom de 2 ytterpunkter i tabell 12.

Tabell 12. Antakelser om opptak

Gruppe	Lavt opptak	Middels opptak	Høyt opptak
65+år; medisinske risikogrupper 18-64år	60%	75%	85%
Helsepersonell, ikke medisinske risikogrupper	40%	50%	70%
Befolkningen 18+år	40%	50%	70%

6.5 Vaksiner og kapasitet for vaksinasjon

Det er to begrensende faktorer for vaksinasjonsprogrammet: mangel på vaksiner eller manglende kapasitet til å gjennomføre vaksinasjon. Under svineinfluensapandemien ble det gjennomført rundt 233 000 vaksinasjoner i uken hvor flest tok vaksine (uke 46 i 2009 jfr. tall fra SYSVAK). Under forrige pandemi var det ikke et opplegg for smittevern og mangel på vaksiner var den begrensende faktor.

Det legges til grunn at vaksiner vil bli levert til Norge i begynnelsen av 2021, men at antallet av vaksiner i starten muligvis vil være lavt, for så å øke gjennom 2021. Dermed antas det at den begrensede faktoren i starten vil være antall doser som er tilgjengelige.

I simuleringene antas at hele den norske befolkningen over 18 kan tilbys vaksinasjon innen utgangen av 2021 jfr. beskrivelsen over. Vi gjør ulike antakelser om hastigheten av vaksineringen:

- Jevn vaksinasjonsrate utover hele 2021
- Lav vaksinasjonsrate, startende fra 100 000 vaksinedoser i januar og en lineær vekst utover året

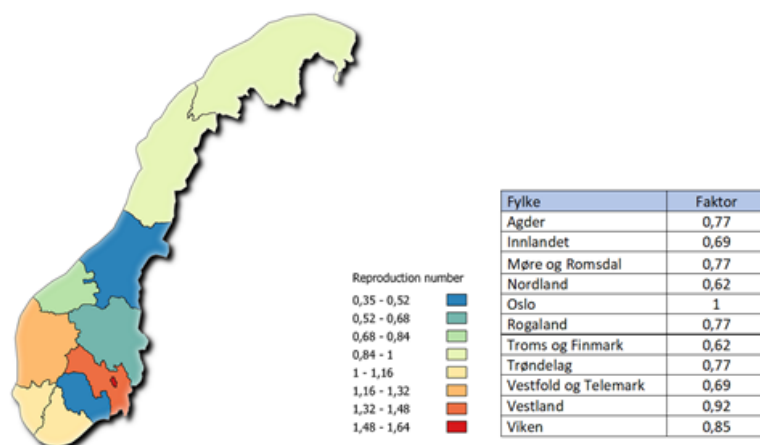
Ved en jevn vaksinasjonsrate innrulleres rundt 9400, 7250 og 5800 nye individer (1. vaksinasjon) hver dag fra starten av januar og ut november ved henholdsvis høyt, medium og lavt opptak. Ved en jevn vaksinasjonsrate betyr det på månedsbasis at rundt 260-290 000 personer får tilbud om vaksine ved høyt opptak. I scenarioer med økende vaksinasjonsrate innrulleres i januar måned daglig rundt 2450 nye individer til vaksinasjon i januar, økende til opptil 16 500 individer

november måned ved høyt opptak. Til sammen vaksineres i 2021 rundt 55-57% av befolkningen ved høyt opptak, 43-44% ved middels opptak og 34-35 % ved lavt opptak.

6.6 Epidemiologisk situasjon

Det er usikkert hvordan smittesituasjonen vil utvikle seg i landet i den kommende tid. Den epidemiologiske situasjonen har stor betydning for effekten av et vaksinasjonsprogram. Estimerer fra Folkehelseinstituttets modell som brukes til situasjonsforståelse (25) viser at det nasjonale smittetall i Norge er rundt 1, sannsynligvis mindre enn en, men med store regionale forskjeller. Med utgangspunkt i dette, har vi tatt utgangspunkt i følgende reproduksjonstall ved starten av januar måned: $R_{eff}=0.9$; $R_{eff}=1.1$; $R_{eff}=1.3$ og $R_{eff}=1.5$.

For å fastsette startbetingelser for de matematiske modellene, framskriver vi den nuværende epidemiologiske situasjon i Norge til 1. januar 2021. Til dette bruker vi Folkehelseinstituttets regionale metapopulasjonsmodell (uke 48). Modellen estimerer andelen i ulike aldersgrupper per fylke i Norge som ikke har vært smittet (S, 2.5% nasjonalt), som er smittet (E, AI, PI, I, 0.1% nasjonalt) og andelen som har gjennomgått infeksjon og er immune (R, 97.4% nasjonalt). Det er store regionale ulikheter i smittetrykket i Norge.



Figur 5: Forskjell i reproduksjonstall i norske fylker estimert fra Folkehelseinstituttets regionale metapopulasjonsmodell uke 46 (52). Tabell til høyre viser skaleringsfaktor som er brukt i modellene for å generere regionale ulikheter i reproduksjonstallet 1. januar 2021.

Det er usikkert hvordan smittesituasjonen vil være i begynnelsen av 2021 og gjennom hele neste året. Det tas ikke høyde for sesongvariasjon i simuleringen. For å kunne vurdere effekten av regional prioritering må det introduseres regionale forskjeller i modellen. Dette implementeres i modellen ved en regional skaling av smittetallene 1. januar med bruk av unik skaleringsfaktor for alle fylker i Norge basert på smittesituasjonen i Norge gjennom høsten 2020, se figur 5. I simuleringene ignorerer vi import fra utlandet. Dette vurderes å ha liten eller mindre effekt, fordi det sammenliknes scenarioer med og uten vaksinasjon under samme antakelser om import.

6.8 Flokkimmunitet

Flokkimmunitet beskriver en situasjon hvor en tilstrekkelig andel av befolkningen er immune, enten via gjennomgått naturlig infeksjon eller vaksinasjon til at det effektive reproduksjonstall er under 1. Dermed er en epidemi forhindret, selv om det stadig kan forekomme lokale utbrudd.

Basert på analyser av data fra februar-mars måned før nedstengingen, estimerer Folkehelseinstituttets modell nå at smittetallet i den tidlige fase (det basale reproduksjonstall R_0) var rundt 3.13 (88). Andelen som må være immune er gitt ved $p_{krit} = 1 - 1/R_0$, dvs. 71-72% av befolkningen må være immune. På dette tidspunkt vil samfunnet kunne åpnes opp uten smitteverntiltak og en normal situasjon gjenopprettes. Fordi vaksinasjon ikke gir fullstendig beskyttelse i modellene er det lidt mere kompleks å vurdere flokkimmuniteten, som vi vurderer gjennom simulering.

6.7 Usikkerhet og fortolkning

Fordi koronaviruset er et nytt virus, er det fortsatt stor usikkerhet knyttet til sykdomsforløpet, og hvor stor andel av de smittede personene som krever innleggelse og behandling på sykehus. Følgelig er det store usikkerhetsmomenter knyttet til modellens prediksjoner. Vi håndterer dette i noen grad ved å gjøre stokastiske simuleringer.

For å modellere vaksineeffekten frem i tid må vi også treffe antakelser om pandemiens forløp, noe som introduserer betydelig usikkerhet jo lenger frem i tiden vi går. Samme usikkerhet gjelder antatt effekt av framtidige vaksiner mot covid-19, både i forhold til beskyttelse mot smitte og alvorlig sykdomsforløp. Det er også fortsatt uklart hvor langvarig beskyttelsen fra vaksinene er og hvilke aldersgrupper de vil bli godkjent for. Dessuten vet vi fortsatt lite om logistikken rundt vaksinene, størrelsen av leveranser fra produsenten, og om det trenges en eller to doser til vaksinen som først vil bli godkjent. Dette vil blant annet kunne påvirke hvor raskt man vaksinere prioriterte grupper.

7. Samfunnsøkonomiske vurderinger

Helse- og omsorgsdepartementet har bedt FHI utarbeide en samfunnsøkonomisk vurdering av ulike strategier for prioritering av en vaksine mot covid-19. Vurderingen i denne rapporten er utarbeidet i samarbeid med Oslo Economics og har blitt vurdert av en referansegruppe.¹

7.1 Hva er formålet med en samfunnsøkonomisk analyse?

En samfunnsøkonomisk analyse skal vurdere alle samfunnsvirkninger av et tiltak, for å vise hvilket tiltak som er mest samfunnsøkonomisk lønnsomt. Samfunnsøkonomisk lønnsomhet er differansen mellom samfunnsøkonomisk nytte og kostnader. I tillegg skal fordelingsvirkninger belyses og usikkerhet synliggjøres (89;90).

Beregninger av samfunnsøkonomiske virkninger innebærer at man må vurdere svært ulike typer virkninger opp mot hverandre, fra rene økonomiske kostnader til tap av menneskeliv. Slik sett skiller en samfunnsøkonomisk analyse seg fra en vurdering etter prioriterte etiske kriterier, der man gjerne vil si at ett etisk kriterium er viktigere enn andre. Målet med analysen er ikke å

¹ Folkehelseinstituttet har bedt Oslo Economics utarbeide analysene i samråd med en referansegruppe. Oslo Economics er representert ved Erik Magnus Sæther og Finn Gjerull Rygh. Referansegruppen består av Folkehelseinstituttets utredningsgruppe for vaksinasjonsstrategi ved Geir Bukholm og Birgitte Freiesleben de Blasio, Steinar Holden, Universitetet i Oslo; John-Arne Røttingen, Utenriksdepartementet; Vegard Hole Hirsch, Finansdepartementet og Geir Stene Larsen, Helsedirektoratet.

viser den absolutte verdien for samfunnet av å vaksinere mot covid-19. Målet er å vise forskjeller i samfunnskonsekvensene gitt ulike strategier for hvem som skal bli vaksinert først.

Til prioriteringsformål i helsetjenesten utarbeides det helseøkonomiske analyser i henhold til Prioriteringsforskriften, der man for å sikre likebehandling i helsetjenesten ikke legger vekt på såkalte indirekte virkninger, for eksempel konsekvenser for skolegang og arbeidsliv. Unntaket er vaksineprogrammer og forebyggende og helsefremmende tiltak hvor det primære vil være i vurderingen vil være å vurdere nytten av tiltaket opp mot kostnadene gjennom samfunnsøkonomiske analyser.

Hvilken avveining som skal gjøres mellom tap av liv og helse og andre samfunnsmessige omkostninger må være opp til politiske myndigheter. Analysen har brukt alternative tall for verdsetting av liv og helse; statistiske liv, statistiske leveår og kvalitetsjusterte leveår. I en pandemi er det ikke opplagt at man skal bruke de samme avveininger som man bruker i andre sammenhenger, f.eks. ved forebygging av trafikkuulykker.

7.2 Hva er de samfunnsøkonomiske virkningene av vaksiner mot covid-19?

Folkehelseinstituttets covid-19 modelleringsgruppe har estimert effektene for død, sykehusinnleggelse (sengepost og intensivavdeling) og antall smittede som følger av ulike strategier for vaksiner mot covid-19. Det er kjørt to ulike modeller, med en lang rekke forutsetninger som gjør at det totalt sett er estimert utfall for åtte ulike strategier i 192 scenarioer/modellvarianter. Selv om det er mange modellvarianter er det i hovedsak forenklede illustrasjoner av konsekvensene av enkeltstrategier. Det er behov for videre modellering av kombinasjonsstrategier.

Vi har benyttet disse modellresultatene som grunnlag for å estimere samfunnsøkonomisk lønnsomhet av de ulike strategiene, med sikte på å kunne anbefale en strategi i et samfunnsøkonomisk perspektiv. Vi har da benyttet enhetskostnader for helsetap, dødsfall og ressursbruk i sykehus i henhold til veiledere fra DFØ², Finansdepartementet^{3,4} og Helsedirektoratet⁵ på tilsvarende måte som ekspertgruppen som har vurdert samfunnsøkonomiske virkninger av smitteverntiltak (Holden-gruppen) sitt arbeid med vurderinger av smitteverntiltak.

Det er stor usikkerhet knyttet til analysen. Foreløpig er det begrenset kunnskap om hvilke vaksiner som blir tilgjengelige i hvilket omfang og når, hvilke egenskaper disse vaksinene vil ha, hvordan i praksis disse vaksinene vil tilbys befolkningen, hvordan smittesituasjonen vil være i perioden fremover, og hvordan nordmenn vil stille seg til et tilbud om å la seg vaksinere. Det er i tillegg usikkerhet knyttet til enkelte enhetskostnader, og betydelig usikkerhet rundt hva som skal til for at kostbare smitteverntiltak skal la seg oppheve. Analysene må derfor anses som foreløpige, basert på kunnskapsnivået primo desember 2020. Det kan med fordel gjøres oppdateringer av denne, kombinert med nye modellkjøringer, når det foreligger ny kunnskap.

2 DFØ, 2018. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser

3 Finansdepartementet, 2012. NOU 2012: 16 Samfunnsøkonomiske analyser

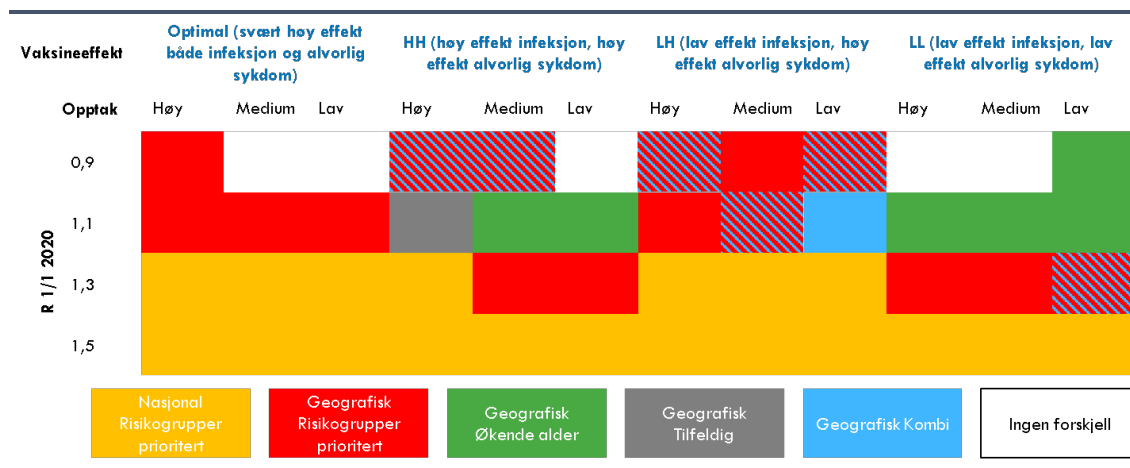
4 Finansdepartementet, 2014. Rundskriv R-109/14. Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser

5 Helsedirektoratet, 2019. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser Veileder, Høringsutkast

Med de modellkjøringer som foreligger per i dag er det ikke opplagt hvilken strategi for prioritering av covid-19-vaksinering som er mest samfunnsøkonomisk lønnsom. Dette er fordi resultatene varierer i stor grad avhengig av hvilke scenarioer man opererer med og hvilken modellkjøring det er snakk om.

Når vi legger størst vekt på den individbaserte modellen, anser at det er mest sannsynlig med R et sted i området 0,9-1,1 i starten av januar 2021, og antar en svært effektiv vaksine, fremkommer likevel en strategi som noe å foretrekke fremfor de andre. Dette er strategien med å vaksinere risikogrupper først, med en intern prioritering slik at de eldste prioriteres. Samlet kostnad knyttet til død, helsetap og ressursbruk i helsevesenet er i de fleste tilfeller lavest med denne strategien, og det synes ikke å være vesentlige forskjeller mellom de modellerte strategiene som tilsier ulike muligheter for å bygge ned smitteverntiltak.

Dette kan kombineres med en regional strategi og er antagelig hensiktsmessig dersom det er et veldig begrenset antall tilgjengelige doser i starten, og store forskjeller i smittetrykk mellom kommunene. Hvis vi ikke prioriterer befolkningen i de områdene som er mest rammet må kostbare smitteverntiltak videreføres lenger enn strengt tatt nødvendig med følger for hele landets økonomi.



Figur 6. Samfunnsøkonomisk mest lønnsomme vaksineringsstrategi når det ikke tas hensyn til eventuelle forskjeller i smitteverntiltak. Individbasert modell. Med økende tilgang på vaksinedoser. Resultater med bruk av resterende kvalitetsjusterte leveår multiplisert med 1,5 millioner kroner (nederst). Kilde: FHI, data bearbeidet av Oslo Economics

Det finnes andre mulige strategier som ikke er modellert og vurdert i denne rapporten. Særlig kan det tenkes ulike kombinasjonsstrategier, der prioritering av dem med aller størst risiko for alvorlig sykdom og død kombineres med prioritering av dem med størst kontaktrate i de mest smitteutsatte områdene. Det skal arbeides videre med å vurdere slike strategier. Hvis en kombinasjonsstrategi kan medføre tidligere gjenåpning av samfunnet kan dette medføre vesentlige økonomiske og velferdsmessige gevinster.

Det er ulike måter å verdsette unngåtte dødsfall på. Vi har estimert samfunnsøkonomiske kostnader ved bruk av tre ulike verdsettelsler, men finner at dette i liten grad påvirker anbefalingen av strategi.

Uavhengig av strategi er det opplagt at det er viktig at vaksineringen kan skje raskt, og at en stor andel av nordmenn lar seg vaksinere. Resultatene viser at det for R=0,9 og 1,1 er relativt små forskjeller knyttet til helse, død og ressursbruk i sykehusene mellom de ulike strategiene. Derfor

kan man si at det er viktigere å sikre en rask og bred utrulling av vaksinen for å kunne bygge ned smitteverntiltak så tidlig som mulig, enn akkurat hvilken prioriteringsordning man velger.

Det er følgelig viktig at kapasiteten til å vaksinere ikke setter begrensningen for utrulling, men at denne kapasiteten tilpasses det til enhver tid tilgjengelige volum av vaksinedoser. Selv om en slik økt vaksineringskapasitet vil kunne ha betydelige kostnader, synes det klart at nytten ved tidligere oppheving av smitteverntiltak vil overgå denne kostnaden.

Det bør treffes tiltak for å bidra til at flest mulig velger å la seg vaksinere. Dette bør gjøres i lys av de hindre for vaksinerings som foreligger og de årsakene som ligger til grunn for at noen velger ikke å ta vaksinen, og tiltakene bør ta hensyn til adferdsforskning. Som et element i dette kan det vurderes å innføre incentiver til dem som takker ja til å vaksinere seg. Samtidig kan det være slik at «dugnadsånden» alene sikrer høyt vaksineopptak, og det kan også tenkes at andre aktører enn staten bidrar til å skape incentiver, for eksempel ved at ulike virksomheter stiller krav om vaksinerings for å slippe inn kunder. Folkehelseinstituttet anbefaler i utgangspunktet ikke bruk av incentiver, utover at vaksinasjonen skal være gratis og tilbys som en del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram.

Regjeringen har slått fast at risikogrupper skal prioriteres for de første vaksinene. Det er imidlertid fortsatt av stor interesse og verdifullt å raskt vurdere hva som er beste strategi for den videre utrulling av vaksinasjon i den gjenstående perioden der det kan ventes å være begrenset tilgang på doser. Dette taler for at problemstillingene over bør utredes tidlig i januar for å legge til rette for best mulig vaksinasjonsrekkefølge våren 2021. Som en del av dette arbeidet bør det belyses om det finnes det en kombinasjonsstrategi som er mer treffsikker når det gjelder å vaksinere dem med høyest sannsynlighet for alvorlig sykdom og død først, for deretter å vaksinere dem med størst kontaktrate, der både alder, underliggende sykdom og geografisk tilhørighet inngår i kriteriene som benyttes? Når kan man oppheve ulike smitteverntiltak gitt ulike vaksineringsstrategier? Hva er tidspunkt for «flokkimmunitet» med ulike strategier og hvor stor andel må vaksineres før man kan oppheve alle smitteverntiltak utover råd om hygiene og avstand?

8. Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger og prioriteringer

8.1 Generelt om anbefalinger og prioriteringer

Som det fremgår av dette dokumentet, er anbefalingene foreløpige. Anbefalingene vil kunne endres etter hvert som mer kunnskap om risikogrupper for alvorlig forløp og vaksinsens egenskaper og sikkerhetsprofil foreligger, og man etter hvert får en eller flere covid-19 vaksiner godkjent. I tillegg vil smittepresset i Norge og kapasiteten i helsevesenet og øvrige samfunnsfunksjoner kunne påvirke den endelige beslutningen.

8.2 Foreløpige anbefalte grupper

De foreløpige anbefalingene baserer seg på kunnskap om sykdommen og hvem som har størst risiko for alvorlig sykdom, og på den økende kunnskapen om vaksinene og deres egenskaper.

- A. Gitt at reduksjon av risiko for alvorlig forløp og død er de høyest prioriterte formålene, fremholder Folkehelseinstituttet at følgende grupper anbefales å inkluderes i nasjonalt vaksinasjonsprogram forutsatt at vaksinen er godkjent for alle i denne gruppen:

- Beboere i sykehjem
- Alle fra fylte 65 år
- Personer 18-64 år med en eller flere av følgende sykdommer/tilstander:
 - Organtransplantasjon*
 - Immunsvekkelse*
 - Hematologisk kreftsykdom siste fem år*
 - Annen aktiv kreftsykdom, pågående eller nylig avsluttet behandling mot kreft (spesielt immundempende behandling, strålebehandling mot lungene eller cellegift)*
 - Nevrologiske sykdommer eller muskelsykdommer som medfører nedsatt hostekraft eller lungefunksjon*
 - Kroniske nyresykdom eller betydelig nedsatt nyrefunksjon*
 - Kronisk leversykdom eller betydelig nedsatt leverfunksjon
 - Immundempende behandling ved autoimmune sykdommer
 - Diabetes
 - Kronisk lungesykdom (annet enn velregulert astma)
 - Fedme med kroppsmasseindeks (KMI på $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ eller høyere)
 - Demens
 - Kroniske hjerte- og karsykdommer (med unntak av høyt blodtrykk)
 - Hjerneslag

Annen alvorlig og/eller kronisk sykdom som ikke er nevnt i listen over kan også gi økt risiko for alvorlig sykdom og død av covid-19. Dette vurderes individuelt av lege.

*Disse sykdommene/tilstandene kan gi en betydelig økt risiko for alvorlig forløp og død også hos yngre. Selv om dette også kan være tilfelle for enkeltpasienter innenfor andre av tilstandene nevnt over, er det på gruppenivå kunnskap som tilsier at personer med *tilstandene må vurderes særskilt og uavhengig av alder.

Beregninger viser at denne gruppen utgjør ca. 1 410 000 personer.

- B. Også voksne 45-64 år uten underliggende sykdom har større risiko for alvorlig forløp enn yngre. Denne gruppen er også aktuell for å anbefales vaksinasjon. Når mer informasjon om vaksiners egenskaper og sikkerhet er kjent kan det bli aktuelt å inkludere enda større grupper av befolkningen, som vaksinen er godkjent for, i det nasjonale vaksinasjonsprogram. men det er foreløpig for tidlig å si om en anbefaling om allmenn vaksinasjon bør anbefales.
- C. Helsepersonell og andre ansatte i helse- og omsorgstjenesten som har nær kontakt med pasienter ved behandling eller pleie. Kunnskap om den enkelte godkjente vaksines sikkerhet og effekt samt status for smittesituasjonen i landet på godkjenningstidspunktet, vil ha betydning for hvordan en anbefaling om inklusjon av helsepersonell i nasjonalt vaksinasjonsprogram vil se ut. Beregninger viser at helsepersonell utgjør ca. 370 000 personer. Helsepersonell med underliggende sykdom eller alder over 65 år vil prioriteres i henhold til A.
- D. Enkelte strengt definerte yrkesgrupper i kritiske samfunnsfunksjoner kan være aktuelle å vurdere for inklusjon i et nasjonalt vaksinasjonsprogram gitt at det er i henhold til de prioriterte målene for vaksinasjonsprogrammet. Denne vurderingen vil kun være aktuell

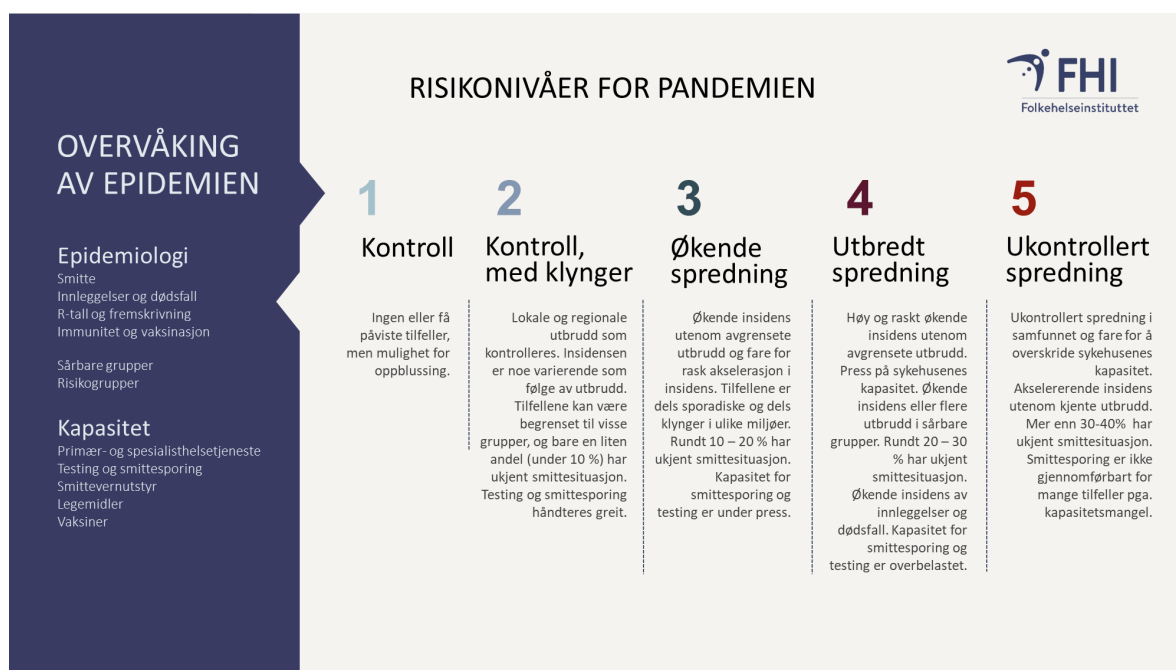
ved spesielt utbredt smitte i befolkningen og vil kreve en grundig analyse av hvilke samfunnsfunksjoner som vil bli truet. Personell i slike funksjoner med underliggende sykdom eller alder over 65 år vil prioriteres i henhold til A. Vi har på det nåværende stadium i analysen valgt å ikke gjennomføre noen videre vurdering av kritiske samfunnsfunksjoner utover dette, men vi vil komme tilbake til dette hvis smittesituasjonen endrer seg dramatisk.

- E. Barn og unge under 18 år anbefales foreløpig ikke å inkluderes i nasjonalt koronavaksinasjonsprogram, uavhengig av underliggende sykdom. Dette baserer seg på dagens kunnskap om sykdommen og den svært lave risikoen for alvorlig forløp. I tillegg er det sannsynlig at vaksinene i første omgang ikke vil bli godkjent for barn og unge. Det er også sannsynlig at dette vil gjelde gravide, men her må vi også vente på mer kunnskap om det foreligger økt risiko for alvorlig forløp hos gravide, veid opp mot potensielle ulemper ved vaksinasjon
- F. Andre grupper beskrevet i dette dokumentet som kan ha en forøket risiko for alvorlig forløp eller smitte, anbefales foreløpig ikke vurdert for inklusjon i nasjonalt vaksinasjonsprogram gitt de prioriterte formålene for vaksinasjon. Vår vurdering så langt er at disse gruppene vil følge en eventuell anbefaling om vaksinasjon av større grupper av befolkningen eller allmenn vaksinasjon. Det er derimot viktig å sørge for gode og målrettede smitteverntiltak mot alle grupper med økt risiko.

8.3 Foreløpige prioriteringer

8.3.1 Prioriteringer i henhold til smittesituasjonen

Folkehelseinstituttet anbefaler at risikovurderingen for pandemiens forløp baserer seg på fem nivåer. Disse brukes blant annet for å tilpasse tiltak utbruddssituasjonen. (ref. figur 6).



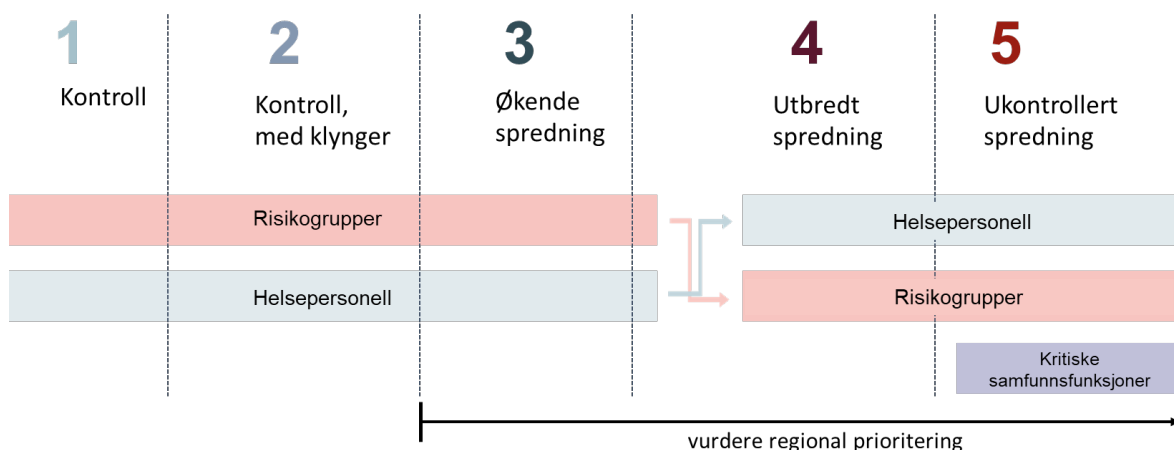
Figur 7. Scenarier for tiltak fra regjeringens langtidsstrategi g plan for håndteringen av covid-19-pandemien

I tråd med denne tilnærmingen anbefaler Folkehelseinstituttet at vaksinasjonsstrategien også bør revurderes i forhold til pandemiens utvikling. Folkehelseinstituttet anbefaler dermed en dynamisk prioriteringsordning, basert på pandemiens forløp, oppdatert kunnskap om risikogrupper, vaksinenes egenskaper, og smittesituasjonen i Norge når vaksinene blir tilgjengelige. Prioriterte grupper er foreløpige og er basert på dagens begrensede kunnskap om vaksinene og risikofaktorer for alvorlig forløp.

I scenarier med lavere smittepress og tilstrekkelig kontroll vil Folkehelseinstituttet anbefale vaksinasjonen først og fremst til risikogrupper, og deretter til helsepersonell med pasientkontakt. I en situasjon med kontroll over smittespredningen er argumentet for å prioritere helsepersonell at de utgjør en smitterisiko for pasientene sine som er i risikogruppen, selv om beskyttelse av helsepersonellet selv er av betydning. For enkelte grupper av helsepersonell som er særlig utsatt for smitte vil individuell beskyttelse være viktig selv om ikke smittepresset generelt er økt. Den dynamiske prioriteringen er således overordnet og skjematisk.

I tilfelle smittesituasjonen bli mer alvorlig, og situasjonen er mer ute av kontroll når vaksinen blir tilgjengelig, vil Folkehelseinstituttets foreslåtte prioriteringskriteriene kunne endre seg. I en slik situasjon vil Folkehelseinstituttet vurdere om helsepersonell, enten alle med pasientkontakt eller en mindre gruppe helsepersonell, skal prioriteres høyere. En slik vurdering vil måtte begrunnes ved at det økte smittepresset vil føre til økt behov for beskyttelse av helsepersonellet og potensielt gi kapasitetsproblemer i helsetjenesten fordi en for stor andel av helsepersonell blir syke eller trekkes ut av tjenesten fordi de er smittet. Slike kapasitetsproblemer vil kunne ramme alle som trenger hjelp fra helsetjenesten, og ikke bare pasienter med alvorlig covid-19. I en situasjon hvor det er betydelig smitte og flere av samfunnets funksjoner settes under press kan man også vurdere andre yrkesgrupper med kritiske samfunnsfunksjoner (jfr punkt D i kap 8.2); de vil i så tilfelle prioriteres etter helsepersonell og personer i risikogrupper.

Oversikten nedenfor skisserer foreslått og overordnet prioriteringsrekkefølge i tråd med scenariene regjeringen beskriver i sin langsiktige strategi. Det kan være behov for mer detaljert prioritering innenfor og mellom gruppene i forskjellige scenarioer.



Figur 8. Forslag til en dynamisk prioriteringsordning

8.3.2 Prioriteringer og distribusjon fra Folkehelseinstituttet til kommunene og helseforetakene

Hvis det blir slik at det er mindre vaksine tilgjengelig enn størrelsen på de anbefalte gruppene, vil det måtte prioriteres hvordan vaksinen skal distribueres fra Folkehelseinstituttet ut til det enkelte vaksinasjonssted.

For fordelingen av doser tiltenkt risikogrupper vil dette fordeles ut fra størrelsen på den nasjonale leveransen og fordelt til kommunene basert på informasjon om risikogruppene i FHI sitt beredskapsregister. Folkehelseinstituttet forestår denne fordelingen. For fordeling av doser tiltenkt helsepersonell må dette basere seg på informasjon fra kommunene og helseforetakene.

Hvis det i en situasjon med utbredt smitte blir inkludert personer i kritiske samfunnsfunksjoner utover helsepersonell må fordeling av vaksinedoser også reflektere antall personer med slike kritiske samfunnsfunksjoner i kommunen. Hvis vi skulle komme til en slik situasjon er det viktig at denne gruppen blir entydig og strengt definert fra sentrale myndigheter. Ifølge Forskrift om kommunal beredskapsplikt (91) er det kommunens ansvar å ha oversikt over personer i kritiske samfunnsfunksjoner. Dette er nærmere omtalt i DSBs Veileder til helhetlig risiko og sårbarhetsanalyse i kommunen (90).

8.3.3 Prioritering i henhold til geografiske ulikheter i smittepress

Ved store forskjeller i smittepress foreslår Folkehelseinstituttet at det vurderes om distribusjon av vaksine skal prioriteres i henhold til smittepress. Dette vil imidlertid avhenge av vaksinens evne til å stoppe spredning, hvor raskt man kan forvente effekt og om det trengs flere doser, og hvordan de geografiske ulikhetene utvikler seg. Det er derfor vanskelig å planlegge for eller beslutte dette nå annet enn som et mulig styrende prinsipp. Det er Folkehelseinstituttet vurdering at geografisk prioritering først er aktuelt i faser av pandemien hvor smitten er utbredt og bare delvis under kontroll.

8.3.4 Prioritering mellom gruppene med økt risiko for alvorlig forløp

Det er sannsynlig at vi en periode må prioritere vaksine innen gruppene som anbefales vaksinasjon. For gruppene med økt risiko for alvorlig forløp og død prioriteres vaksinedosene i henhold til tabellen under.

Tabell 13. Prioriteringsrekkefølge mellom grupper med økt risiko for alvorlig forløp

Prioriteringsrekkefølge		Antall
1	Beboere i sykehjem ^{&}	40.000
2	Alder 85 år og eldre	120.000
3	Alder 75-84 år	290.000
4	Alder 65-74 år	540.000
	Enkelte personer med høy risiko 18-64 år ¹	
5	Alder 55-64 år med underliggende sykdom/ tilstand	175.000
6	Alder 45-54 år med underliggende sykdom/ tilstand	125.000
7	Alder 18-44 år med underliggende sykdom/ tilstand	160.000
8	Alder 55-64 år	650.000
9	Alder 45-54 år	745.000
Totalt cirka		2.505.000[#]

1 Enkelte personer med alvorlig sykdom kan etter individuell vurdering av lege prioriteres for tidligere vaksinasjon samtidig med dem i alderen 65-74 år. Disse er markert* under A i oversikt over risikogrupper i 8.2

& Tall hentet IPLOS

Total antallet er beregnet som summen av antall individer i alderen 45 år og eldre og antall med underliggende sykdom i alderen 18-44 år. Aldersfordeling hentet fra Beredskapsregisterets utlevering fra Folkeregisteret 10.12.2020, alle tall er avrundet. Underliggende sykdommer er definert som i tabell 5 og appendiks 1 og analysene er gjort 11.12.20.

8.3.5 Prioriteringer mellom ulike grupper helsepersonell

Når helsepersonell blir anbefalt vaksinasjon kan det bli som hele gruppen helse- og omsorgspersonell med pasientkontakt, men mer sannsynlig som mindre grupper med ulik type arbeidssituasjon og dermed ulik smitterisiko. En eventuell prioritering innenfor de ulike gruppene av helsepersonell vil avhenge av målet med vaksinasjonen: beskytte helsepersonellet, opprettholde beredskap eller beskytte pasientene. Hvordan prioriteringen vil se ut vil avhenge av pandemiens utvikling og kunnskap om den enkelte vaksines egenskaper. Gruppene det kan prioriteres mellom fremgår av tabellen under.

Tabell 14. Grupper av helsepersonell som det kan prioriteres mellom

Ansatte med pasientnært arbeid i helse- og omsorgstjenesten – prioriteringsrekkefølge ikke avgjort

- Ansatte i pasientnært arbeid i sykehjem (ytterligere beskyttelse av sårbare grupper, cirka 100.000)
- Ansatte i pasientnært arbeid som jobber med pasientgrupper med særskilt høy risiko som dialysepasienter, transplanterte, kreftpasiener (ytterligere beskyttelse av sårbare grupper)
- Helsepersonell som jobber direkte med mottak, undersøkelse og behandling av covid-19-pasienter, for eks. intensivavdelinger, akuttinntak, legevakt, ambulanse, sengeposter (beskyttelse av helsepersonellet og beredskap)
- Andre ansatte i pasientnært arbeid (beskyttelse av helsepersonellet og beredskap)
- Helsepersonell som selv har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19 følger prioriteringsrekkefølgen for tilhørende risikogrupper, (cirka 48.000 (13 %) under 65 år har en medisinsk risikotilstand)

Totalt cirka

370.000

9. REFERANSER

1. Feiring E, Førde R, Holm S, Norheim OF, Solberg B, Solberg CT, et al. Råd om prioriterte grupper for koronavaksinasjon i Norge. Rapport 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet.
2. Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. Meld. St. 34 (2015–2016)[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
3. Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer. Helse- og omsorgsdepartementet. 2019. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/departementene/hod/fellesdok/rapporterplaner/nasjonal_beredskapsplan_smittevern.pdf
4. Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa. Helse- og omsorgsdepartementet. 2016. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/kilde/hod/pla/2006/0001/ddd/pdfv/273635-beredskapsplan_pandemi.pdf
5. Regjeringen. Langsiktig strategi og plan for håndteringen av covid-19- pandemien og justering av tiltak. Vedtatt 7. Mai 2020. [lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/langsiktig-strategi-og-plan-for-handteringen-av-covid-19-pandemien-og-justering-av-tiltak/id2701518/>
6. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines in the context of limited supply. Version 1, 20 October 2020. World Health Organization. [lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf?Status=Temp&sfvrsn=bf227443_2&ua=1
7. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination, 14 September 2020. World Health Organization. [lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>
8. Godkjenningsprosessen for vaksiner mot covid-19. Statens legemiddelverket.[lest 13.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/legemidler-og-vaksiner-mot-covid-19/vaksiner-mot-covid-19/godkjenningsprosessen-for-vaksiner-mot-covid-19>
9. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in Immunology* 2018;9:1963.
10. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20(10):615-32.
11. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity* 2020.
12. Flor M Munoz; Jakob P Cramer; Cornelia L Dekker; Matthew Z Dudley P, MSPH; Barney S Graham; Marc Gurwith; Barbara Law; Stanley Perlman; Fernando P Polack; Jonathan M Spergel; Eva Van Braeckel; Brian J Ward; Arnaud M Didierlaurent; Paul-Henri Lambert. Vaccine-associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and

Presentation of Immunization Safety Data. 2020. Vaccine. *preprint*. Tilgjengelig fra: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/10/JVAC-S-20-02520_mzd.pdf

13. Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2020;38(31):4783-91.
14. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020.
15. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* 2020.
16. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020.
17. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv* 2020:2020.09.08.280818.
18. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 8 December 2020. World Health Organization (WHO) [lest 15.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
19. COVID-19: latest updates Share The latest updates on the COVID-19 pandemic from the European Medicines Agency (EMA) are available below.[lest 1.12.20].
20. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: Authorization information. Health Canada. December 09, 2020. Government of Canada.[lest 14.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech/authorization.html>
21. FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine. FDA. December 11, 2020[lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>
22. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T(H)1 T-cell responses. *Nature* 2020.
23. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart SP, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. *medRxiv* 2020:2020.06.30.20142570.
24. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv* 2020.
25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020.

26. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. December 10, 2020. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. FDA document.[lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/media/144245/download>
27. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 9 December 2020.[lest 11.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>
28. Pfizer's Covid Vaccine and Allergies: How Concerned Should You Be? New York Times. Dec. 11, 2020.[oppdatert 12.12.20; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.nytimes.com/2020/12/11/health/Covid-Pfizer-vaccine-allergies.html>
29. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (BNT162, PF-07302048) VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE. BRIEFING DOCUMENT. MEETING DATE: 10 December 2020. Sponsor document.[lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
30. Cowling BJ, Perera R, Valkenburg SA, Leung NHL, Iuliano AD, Tam YH, et al. Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020;71(7):1704-14.
31. Shingrix - product information. FDA Content current as of: 05/17/2019.[lest 13.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>
32. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020;396(10249):467-78.
33. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet 2020.
34. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet.
35. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines Version 3 - 29 April 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
36. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020.
37. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2020.
38. Press Releases. Moderna Announces First Participants Dosed in Phase 2/3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate in Adolescents. December 10, 2020[lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participants-dosed-phase-23-study-covid>

39. Press Release. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. Moderna November 16, 2020.[lest 16.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
40. Press Release. Moderna Announces Primary Efficacy Analysis in Phase 3 COVE Study for Its COVID-19 Vaccine Candidate and Filing Today with U.S. FDA for Emergency Use Authorization. Moderna November 30, 2020.[lest 30.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study>
41. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv 2020:2020.09.23.20199604.
42. European Commission. Press release 25 November 2020 Brussels Coronavirus: Commission approves contract with Moderna to ensure access to a potential vaccine[lest 25.11.20]. Tilgjengelig fra: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_2200
43. ClinicalTrials.gov[lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/>
44. 49 Fu. Folkehelseinstituttets ukerapport – uke 49, onsdag 9. desember 2020 ukerapport uke 49. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2020/koronavirus-ukerapporter/>
45. Nasjonal veileder. Koronavirus – beslutninger og anbefalinger. Helsedirektoratet.[oppdatert 12.11.20; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus>
46. Råd og informasjon til risikogrupper og pårørende. KORONAVIRUS - FAKTA, RÅD OG TILTAK. FHI 04.03.2020.[lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/risikogrupper/?term=&h=1>
47. Brurberg K, Fretheim A. COVID-19: The relationship between age, comorbidity and disease severity – a rapid review, 1st update. [COVID-19: Sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt, første oppdatering. Hurtigoversikt 2020.] Oslo: Norwegian Institute of Public Health,. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/covid-19-the-relationship-between-age-comorbidity-and-disease-severity-1st-update-report-2020-v2-.pdf>
48. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020;584(7821):430-6.
49. Independent report. Priority groups for coronavirus (COVID-19) vaccination: advice from the JCVI, 2 December 2020. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Department of health and social care. UK. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020#references>
50. Devulapalli CS. Covid-19 – mildt forløp hos barn. Tidsskr Nor Lægeforen 2020;140(6).

51. Ihle-Hansen H, Berge T, Ernø PE, Rønning EJ, Svendsen J, Wien TN, et al. Komplikasjoner og dødelighet blant pasienter innlagt med covid-19. Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140(11).
52. Nystad W, Hjellvik V, Larsen IK, Ariansen I, Helland E, Johansen KI, et al. Underliggende tilstander hos voksne med covid-19. . Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140(13).
53. Størdal K, Bakken IJ, Greve-Isdahl M, Klingenberg C, Helland E, Nystad W, et al. Sars-CoV-2 hos barn og ungdom i Norge: påvist smitte, sykehusinnleggelser og underliggende tilstander. Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140(11).
54. Gulseth HH, E; Johansen, KI; Gravningen, K; Eide, HN; Håberg, SE; Bakken, IJ. Dødsfall etter påvist SARS-CoV-2 i Norge. . Tidsskr Nor Legeforen 2020:Publisert: 3. desember 2020. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0693.
55. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020;369:m1966.
56. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. International Journal of Epidemiology 2020.
57. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(10):813-22.
58. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. Bmj 2020;371:m3731.
59. Sepulveda ER, Stall NM, Sinha SK. A Comparison of COVID-19 Mortality Rates Among Long-Term Care Residents in 12 OECD Countries. J Am Med Dir Assoc 2020;21(11):1572-4.e3.
60. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med 2020;382(21):2005-11.
61. Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP, Krüger K, Løland KK, Jansen K. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140(11).
62. Beredskapsregisteret for covid-19[opdatert 13.11.20; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/norsk-beredskapsregister-for-covid-19/>
63. Sjukeheimar, heimetenester og andre omsorgstenester. Publisert 28. august 2020, med data for 2019.[lest 05.11.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/pleie>
64. Heiberg IH, Jacobsen BK, Nesvåg R, Bramness JG, Reichborn-Kjennerud T, Næss Ø, et al. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. PLoS One 2018;13(8):e0202028.
65. Heiberg IH, Nesvåg R, Balteskard L, Bramness JG, Hultman CM, Naess Ø, et al. Diagnostic tests and treatment procedures performed prior to cardiovascular death in individuals with severe mental illness. Acta Psychiatr Scand 2020;141(5):439-51.

66. Ponsford MJ, Gkatzionis A, Walker VM, Grant AJ, Wootton RE, Moore LSP, et al. Cardiometabolic Traits, Sepsis, and Severe COVID-19: A Mendelian Randomization Investigation. *Circulation* 2020;142(18):1791-3.
67. Kunnskap, situasjon, prognose, risiko og respons i Norge etter uke 26. Folkehelseinstituttet. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/vedlegg/COVID-19-epidemien---kunnskap-situasjon-prognose-risiko-og-respons-i-norge-etter-uke-26-01.07.2020.pdf>
68. Lauvrak V, Juvet L. Social and economic vulnerable groups during the COVID-19 pandemic, Rapid review 2020. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2020. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/social-and-economic-vulnerable-groups-during-the-covid-19-pandemic-report-2020-v3.pdf>
69. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653-61.
70. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *Bmj* 2020;370:m3249.
71. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
72. Svangerskap og fødsel under koronavirus-pandemien. Medisinsk fødselsregister. FHI.[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/svangerskap-og-fodsel-under-koronavirus-pandemien/#koronavirus-ved-svangerskap-og-foedse>
73. Knight M, Morris RK, Furniss J, Chappell LC. Include pregnant women in research—particularly covid-19 research. *BMJ* 2020;370:m3305.
74. Magnusson K, Nygård K, Vold L, Telle K. Occupational risk of COVID-19 in the 1st vs 2nd wave of infection. *medRxiv* 2020:2020.10.29.20220426.
75. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health* 2020;5(9):e475-e83.
76. Houlihan CF, Vora N, Byrne T, Lewer D, Kelly G, Heaney J, et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet (London, England)* 2020;396(10246):e6-e7.
77. Eyre DW, Lumley SF, O'Donnell D, Campbell M, Sims E, Lawson E, et al. Differential occupational risks to healthcare workers from SARS-CoV-2 observed during a prospective observational study. *Elife* 2020;9.
78. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* 2020;173(2):120-36.

79. Ladhani SN, Chow JY, Janarthanan R, Fok J, Crawley-Boevey E, Vusirikala A, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 infection in staff working across different care homes: enhanced CoVID-19 outbreak investigations in London care Homes. J Infect 2020;81(4):621-4.
80. Graham NSN, Junghans C, Downes R, Sendall C, Lai H, McKirdy A, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. J Infect 2020;81(3):411-9.
81. Förekomst av covid-19 i olika yrkesgrupper. Bekräftade covid-19 fall i Sverige 13 mars - 27 maj 2020. Folkhälsomyndigheten. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/5e248b82cc284971a1c5fd922e7770f8/forekomst-covid-19-olika-yrkesgrupper.pdf>
82. Covid-19 hos barn och unga En kunskapssammanställning – Version 2. 12 november 2020. Folkhälsomyndigheten. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/5d74aa82d70541d586eb5b1d61d31ca6/covid-19-barn-unga.pdf>
83. Deutscher Ethikrat: Empfehlungen für einen gerechten und geregelten Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/gemeinsames-positions-papier-stiko-der-leopoldina-impfstoffpriorisierung.pdf>
84. Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK. TECHNICAL REPORT. 2 December 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-EU-EEA-UK-vaccination-deployment-plans.pdf>
85. Udrulning af vaccination mod covid-19. Sundhedstilsynet. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Corona/Vaccination/Udrulning-af-vaccination-mod-COVID-19.ashx?la=da&hash=6E61F582E69776E061F83D962290D0523FF71EFA>
86. Hollingsworth TD, Medley GF. Learning from multi-model comparisons: Collaboration leads to insights, but limitations remain. Epidemics 2017;18:1-3.
87. Wallinga J, van Boven M, Lipsitch M. Optimizing infectious disease interventions during an emerging epidemic. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(2):923-8.
88. Situational awareness and forecasting for Norway FHI COVID-19 modelling team week 50, 8 December 2020 [lest 12.12.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/e6b5660fc35740c8bb2a32bfe0cc45d1/vedlegg/nasjonale-og-regionale-rapporter/2020.12.08-national-corona-report.pdf>
89. Finansdepartementets rundskriv R-109/14. Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf
90. Veileder til helhetlig risiko- og sårbarhetsanalyse i kommunen. Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (dsb) 2014. 2014. Tilgjengelig fra: <https://www.dsb.no/globalassets/dokumenter/veiledere-handboker-og->

[informasjonsmateriell/veiledere/veileder-til-helhetlig-risiko-og-sarbarhetsanalyse-i-kommunen.pdf](#)

91. Forskrift om kommunal beredskapsplikt. Lovdata. Justis- og beredskapsdepartementet. I 2011 hefte 9[lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra:
<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-08-22-894>
92. Koronavirus-modellering ved FHI. Folkehelseinstituttet.[lest 12.11.20]. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/koronavirus-modellering/>
93. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science 2020;369(6500):208-11.
94. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the Age Specificity of Infection Fatality Rates for COVID-19: Systematic Review, Meta-Analysis, and Public Policy Implications. medRxiv 2020:2020.07.23.20160895.
95. Di Ruscio F, Guzzetta G, Bjørnholt JV, Leegaard TM, Moen AEF, Merler S, et al. Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country. Proceedings of the National Academy of Sciences 2019;116(29):14599-605.
96. Ajelli M, Gonçalves B, Balcan D, Colizza V, Hu H, Ramasco JJ, et al. Comparing large-scale computational approaches to epidemic modeling: agent-based versus structured metapopulation models. BMC Infect Dis 2010;10:190.

Appendiks 1 Operasjonalisering av risikotilstander hos voksne i Beredt-C-19 basert på definisjonen i Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19 og om prioritering av covid-19-vaksiner

Beredt C-19 er Folkehelseinstituttet sitt beredskapsregister for håndtering av covid-19.

Risikotilstandene defineres basert på diagnosekoder fra spesialisthelsetjenesten (ICD-10 koder i NPR (Norsk pasientregister)) sammenstilt med diagnosekoder fra primærhelsetjenesten (ICPC-2 koder i KUHR-databasen (Kontroll og utbetaling av helserefusjon)).

Utgangspopulasjonen (antallet) og aldersfordelingen er basert på Folkeregisterets befolkning ≥ 18 år medio desember 2020. Det understrekes at tallene er beheftet med usikkerhet da det i samarbeid med kliniske miljøer pågår et fortløpende arbeid med å kvalitetssikre definisjon av risikotilstander, datauttrekket kan bare definere risikotilstander tilbake til 2017 og fordi det for en del risikofaktorer som for eksempel alvorlig fedme mangler nasjonalt representative data. Operasjonalisering av risikotilstandene vil kunne gjøres på en bedre måte i EPJ der fastlegene har tilgang til legemiddelbruk og laboratorieverdier i tillegg til diagnosekoder.

Risikogruppe/ risikotilstand	Beskrivelse	ICD10	ICPC-2	Kommentar
Organtransplantasjon	Solid organtransplantasjon	Z94.0, Z94.1, Z94.2, Z94.3, Z94.4, Z94.8	Ikke aktuell kode	
Nevrologiske sykdommer eller muskelsykdommer som medfører nedsatt hostekraft eller lungefunksjon	Inkluderer mange ulike tilstander som ALS, Down syndrom, alvorlige medfødte lidelser	G1, G20, G21, G23, G24, G40.5, G61.0, 70, G71, G80.0, G80.2, G80.3, F72, F73, F84.0, F84.1, Q05.0, Q05.1, Q05.2, Q05.3, Q05.04, Q05.5, Q05.6, Q90	Ikke aktuell kode	
Kronisk nyresykdom eller betydelig nedsatt nyrefunksjon		N18.3, N18.4, N18.5	Ikke aktuell kode	
Kronisk leversykdom eller betydelig nedsatt leverfunksjon		K70.4, K72	Ikke aktuell kode	
Immundempende behandling som cellegift,	Operasjonalisert som sykdommer som kan kreve	G35, M05, M08, M06, M07, M09,	Ikke aktuell kode	

strålebehandling eller immundempende behandling ved autoimmune sykdommer	immundempende behandling (multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, inflammatorisk leddsykdom). De andre tilstandene dekkes av aktiv kreft	M13, M14, K50, K51		
Diabetes		E10, E11, E12, E13, E14	T89, T90	
Kronisk lungesykdom (annet enn velregulert astma)		J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J84, J98, E84	R95, R96	Astma inngår i uttrekket pt fordi man i Beredt C-19 ikke kan skille ut velregulert astma
Fedme (KMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$)		E66	T82	Lite egnet til å beregne forekomst i befolkningen
Hematologisk kreftsykdom siste fem år	Hematologisk kreft -Ondartede svulster i lymfoid, hematopoetisk eller beslektet vev	C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, D45, D45, D47	Ikke benyttet	
Annen aktiv kreftsykdom, pågående eller nylig avsluttet behandling mot kreft (spesielt immundempende behandling, strålebehandling mot lungene eller kjemoterapi)	Inkluderer ikke-hematologisk kreftsykdom og ikke maligne intrakranielle tumores	C0, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C80, D32, D33, D35.2, D35.3, D35.4, D42, D43, D44.2, D44.3, D44.4,	Ikke benyttet	Arbeid pågår for å bruke prosedyrekoder for å indentifisere stamcellebehandling, kjemoterapi og stråling

Immunsvikt	Inkluderer medfødt immunsvikt	D80, D81, D82, D83, D84	Ikke benyttet	
Kroniske hjerte- og karsykdommer (med unntak av høyt blodtrykk)		I05, I06, I07, I08, I09, I2, I31, I32, I34, I35, I36, I37, I39, I40, I41, I42, I43, I46, I48, I49, I50	K74, K75, K76, K77, K78, K82, K83	
Hjerneslag		I60, I61, I62, I63, I64, I69.1, I69.2, I69.3, I69.4, I69.8, I69.0	K90, K91	
Demens		F00, F01, F02, F03, G30, G31	P70	

For de fleste tilstander er det et krav om minst to registreringer av diagnoser innenfor hver risikogruppe for perioden 2017-dd. For aktiv kreft kreves minst 6 registreringer siste år.

Appendiks 2 Oversikt over yrkesgrupper som inngår i definisjonen av helsepersonell

Beregningen av antall helsepersonell i Norge som skal inngå i prioriteringen for vaksinasjon er basert på tall fra NAVs AA-register (a-ordningen), der en person er inkludert dersom den er registrert med minst en av de angitte yrkeskodene i en virksomhet som ligger i en av de angitte næringskodene. Det er standarden for yrkesklassifisering (STYRK-08) og standarden for næringsgruppering (SN 2007) som er benyttet. Utvalget av kodene som inngår i definisjonen av helsepersonell, er basert på en vurdering fra Folkehelseinstituttet der yrkesgrupper i helsesektoren med direkte pasientkontakt er forsøkt fanget. Det knytter seg en del usikkerhet til kvaliteten i dataene, og det er heller ikke åpenbart hvilke yrkes- og næringskoder som bør inkluderes, men vi har likevel vurdert at denne tilnærmingen gir et godt tallgrunnlag for de overordnede vurderingene som gjøres i denne runden.

Følgende yrkesklassifiseringer er inkludert:

Yrkeskode	Yrke
2211	Allmennpraktiserende leger
2212	Legespesialister
2221	Spesialsykepleiere
2222	Jordmødre
2223	Sykepleiere
2224	Vernepleiere
2261	Tannleger
2262	Farmasøyter
2264	Fysioterapeuter
2265	Ernæringsfysiologer
2266	Audiografer og logopeder
2267	Ergoterapeuter
2269	Kiropraktorer mv.
3211	Radiografer mv.
3212	Bioingeniører
3213	Reseptarer
3251	Tannpleiere
3254	Optikere
3256	Helsesekretærer
3258	Ambulansepersonell
5321	Helsefagarbeidere
5322	Hjemmehjelper
5329	Andre pleiemedarbeidere
9112	Renholdere

Det er kun personer registrert med disse yrkeskodene som er ansatt i virksomheter innenfor følgende næringer som er inkludert:

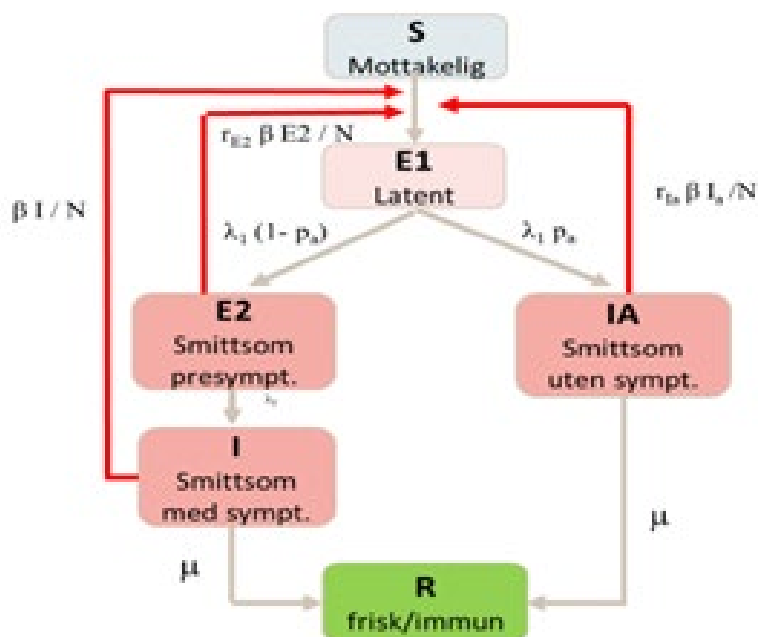
Næringskode	Betegnelse
86.101	Alminnelige somatiske sykehus
86.102	Somatiske spesialsykehus
86.103	Andre somatiske spesialinstitusjoner
86.211	Allmenn legetjeneste
86.212	Somatiske poliklinikker
86.230	Tannhelsetjenester
86.901	Hjemmesykepleie
86.902	Fysioterapitjeneste
86.903	Helsestasjons- og skolehelsetjeneste
86.907	Ambulansetjenester
87.101	Somatiske spesialsykehjem
87.102	Somatiske sykehjem
87.201	Psykiatriske sykehjem
87.203	Bofellesskap for psykisk utviklingshemmede
87.301	Aldershjem
87.302	Bofellesskap for eldre og funksjonshemmede med fast tilknyttet personell hele døgnet
87.303	Bofellesskap for eldre og funksjonshemmede med fast tilknyttet personell deler av døgnet
87.304	Avlastningsboliger/-institusjoner
87.305	Barneboliger
88.101	Hjemmehjelp
88.102	Dagsentra/aktivitetssentra for eldre og funksjonshemmede
88.103	Eldresentre

Næringskode	Betegnelse
86.104	Institusjoner i psykisk helsevern for voksne
86.105	Institusjoner i psykisk helsevern for barn og unge
86.106	Rusmiddelinstitusjoner
86.107	Rehabiliterings- og opptreningsinstitusjoner
86.221	Spesialisert legetjeneste, unntatt psykiatrisk legetjeneste
86.222	Legetjenester innen psykisk helsevern
86.223	Poliklinikker i psykisk helsevern for voksne
86.224	Poliklinikker i psykisk helsevern for barn og unge
86.225	Rusmiddelpoliklinikker
87.202	Omsorgsinstitusjoner for rusmiddelbrukere

Appendiks 3 Beskrivelse av de matematiske modeller

I modellene simulerer vi hvor mange personer som blir infisert, hvor mange som trenger innleggelse på sykehus, hvor mange som trenger respiratorbehandling og hvor mange som dør som følge av covid-19 infeksjon.

Epidemiologisk struktur: Begge modeller bruker den samme SEIR (*Susceptible-Exposed-Infected-Recovered*) sykdoms-strukturen til å beskrive smittespredning av SARS-CoV-2 virus. Det er inkludert presymptomatisk (smitte fra personer som er smittet, men som ennå ikke har fått symptomer på sykdommen), asymptomatisk (smitte fra personer som er smittet, men som ikke selv kommer til å bli syke) og symptomatisk smitte (smitte fra personer som er syke), se Figur I. Smittespredningsmodellen er beskrevet i detalj her (92).



Figur I. Skjematisk representasjon av smittemodell Mottakelige personer (S) smittes ved kontakt med smittsomme personer (røde piler). En smittsom person gjennomgår først en latensperiode (E1) uten å kunne smitte. Deretter utvikles enten asymptomatisk infeksjon (IA) eller symptomatisk infeksjon. I det siste tilfelle vil personen først gjennomgå en pre-symptomatisk, smittsom periode (E2), før symptomer oppstår (I). Etter gjennomgått infeksjon oppnås full beskyttelse mot re-infeksjon (immunitet) (R).

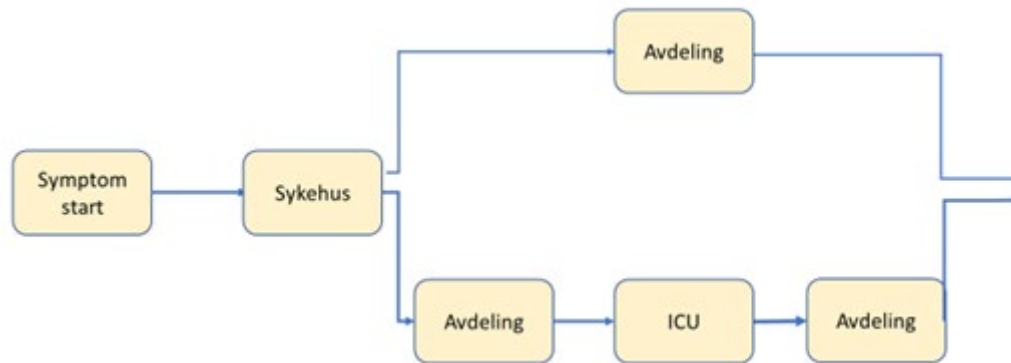
Den relative risikoen for innleggelse for en person i risikogruppen sammenlignet med en person i samme alder uten risikofaktorer er estimert på bakgrunn av data fra Beredt-C19 til rundt $RR=2.7$, se Tabell I. På samme måten estimeres den relative risiko for død til rundt $RR=1.8$. Sannsynlighet for innleggelse som skyldes covid-19 infeksjon er estimert fra (93).

Tabell I. Aldersgrupperte parametere for mottakelighet, sannsynlighet for innleggelse og død, samt andel i risikogrupper og helsepersonell.

		Sannsynlighet for innleggelse		Sannsynlighet for død			
Aldersgruppe	Mottakelighet for infeksjon	ikke-risikogruppe	risikogruppe	ikke-risikogruppe	risikogruppe	Andel i risikogruppe	Helsepersonell
0-9	0,23	0,0009	0,0024	0,0000095	0,000017	0,066	0
10-19	0,45	0,0009	0,0024	0,000031	0,000057	0,072	0
20-29	0,68	0,0045	0,012	0,00011	0,00019	0,065	100174
30-39	0,68	0,0097	0,026	0,00034	0,00061	0,078	73889
40-49	0,68	0,012	0,031	0,0013	0,002	0,12	65538
50-59	0,68	0,022	0,058	0,0034	0,0062	0,2	63708
60-69	0,83	0,038	0,1	0,011	0,019	0,32	39371
70-79	1	0,051	0,14	0,031	0,055	0,48	0
80+	1	0,11	0,3	0,13	0,23	0,61	0

Blant personer med covid-19 infeksjon som trenger sykehusbehandling baseres liggetider på aldersspesifikke data fra BEREDT-C19 registret. For pasientene som trenger respirator inkluderer vi en tid før respiratorbehandling, tid på respirator og tid på sykehus etter respiratorbehandling. Vi simulerer dødsfall basert på infeksjonsfatalitetsrater slik at vi har dødsfall både blant pasienter på sykehus og blant de som ikke har blitt innlagt, for eksempel personer på sykehjem.

Den aldersspesifikke Infeksjonsfatalitetsraten (IFR) er basert på (94) men justert til en samlet IFR på rundt 0.6% tilsvarende nuværende estimer fra WHO.



Figur II. Skjematisk representasjon av sykehusopphold

Liggetider på sykehus er basert på data fra BEREDT-C19 om innlagte pasienter etter 1. April 2020, se Tabell IV.

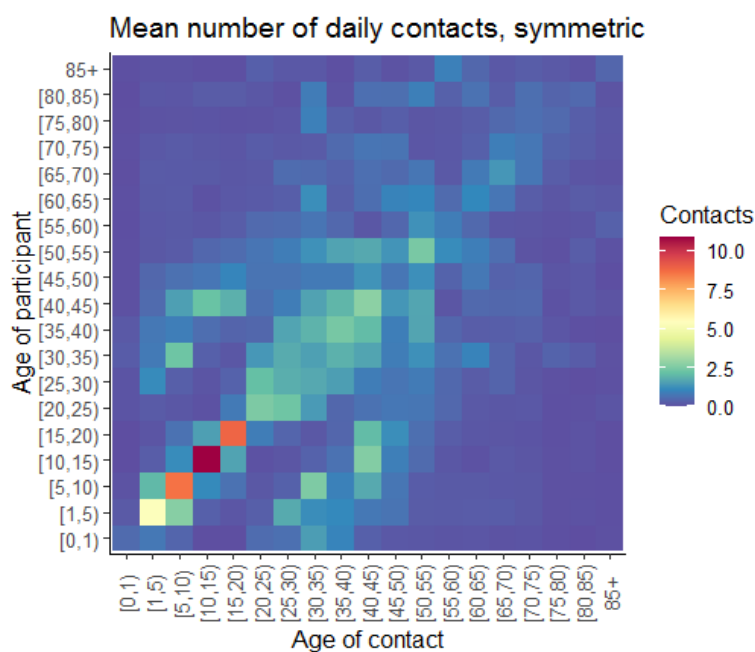
Tabell II. Modellenes parametere ⁶

Parameter	Verdi
Latensperiode	3 dager
pre-symptomatisk periode	2 dager
Smittsom periode	5 dager
Andel med symptomer	60 %
Relativ smittsomhet sympt. Infeksjon	100 %
Relativ smittsomhet pre-symptomatisk infeksjon	1,25
Relativ smittsomhet asymptomatisk infeksjon	0,4
Andel som trenger respirator	16,80 %
Liggetid på sykehus	6 dager
Liggetid på sykehus (før respirator)	3 dager
Liggetid på sykehus (med respirator)	16,8 dager

⁶ Mer detaljert informasjon om parametere kan fås ved henvendelse til FHI's covid-19 modelleringsgruppe

Gjennomsnittlig tid før død	16 dager
Relativ risiko for innleggelse risikogruppe	2,7
Relativ innleggelse for død	1,8
Varighet av immunitet	Varig

Deterministisk metapopulasjonsmodell: Modellen er en aldersfordelt (10-års aldersgrupper) metapopulasjonsmodell på fylke-nivå. Kontakthypothetene mellom de ulike aldersgruppene er basert på norske data fra en kontaktstudie som ble gjennomført i 2017. Hovedfunn i studien er at kontaktraten avtar med økt alder og at det er en økt tendens til kontakt mellom personer i samme aldersgruppe, se Figur III.



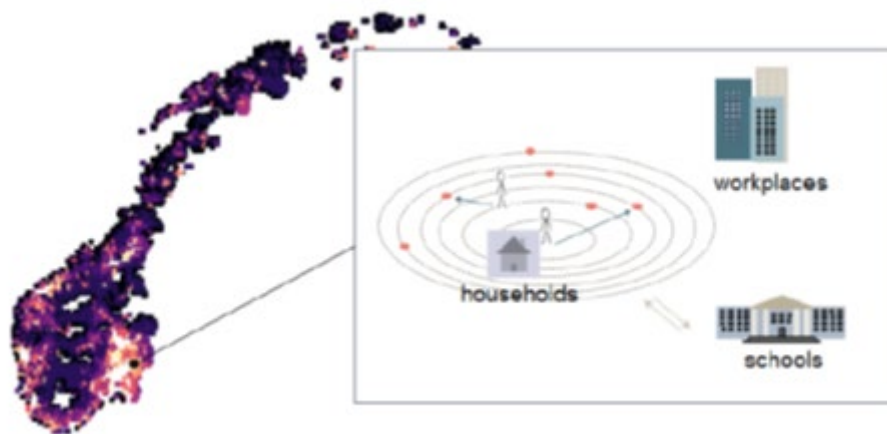
Figur III. Daglige kontakter estimert fra norsk studie i 2017

Bevegelser av personer mellom ulike fylker er estimert ut fra mobiltelefondata fra Telenor. Utveksling av personer mellom ulike områder er tilfeldig i motsetning til metapopulasjonsmodellen som brukes til situasjonsforståelse hvor personenes bostedskommune innvirker på sannsynligheten for forflytning mellom områder.

Individbasert modell: Modellen er stokastisk og bygget som en virtuell beskrivelse av det norske samfunnet med rundt 5.7 millioner individer, se Figur III. Befolkningen fordeles på en grid med 5000 geolokalisererte celler i samsvar med den reelle befolkningstettheten. Individer bor i husholdninger, hvis størrelser og alderssammensetning er valgt i samsvar med norske demografiske data fra SSB. Individer beveger seg rundt i samfunnet, og avhengig av alder, kan de gå i barnehage, barneskole, ungdomsskole, videregående skole, utdanningsinstitusjoner, eller på jobb, være arbeidsledig eller pensjonist. Mobilitetsbruker norske mobildata fra Telenor til å modellere fordelingen av daglig reiselengde fra husstander. Smitte modelleres separat i ulike lokaliteter: husholdninger, barnehage, skole, arbeidsplasser og i samfunnet. Fordelingen av

sosiale kontakter mellom ulike aldersgrupper og lokaliteter er kalibrert til data fra en norsk studie om sosial kontakt. En detaljert beskrivelse av modellen finnes her (95).

På grunn av den mere strukturerte overføringsdynamikk i den individbaserte modellen sammenliknet med metapopulasjonsmodellen resulterer i lavere forekomst av infeksjon i denne typen av modell (96). For eksempel, i den individbaserte modellen bor eldre i husholdninger av liten størrelse, hovedsakelig 1 eller 2 personer, og de eldre har ikke et kontaktnettverk av kolleger på arbeidsplasser, noe som resulterer i et mindre antall kontakter sammenliknet med resten av befolkningen. Disse populasjonsdynamikkene, som påvirker spredningen av viruset blir ikke fanget opp i metapopulasjonsmodellen som følge av antakelsen om homogene interaksjon.



Figur IV. Individbasert model: Modellen gir en detaljere representasjon av det norske samfunnet med blant annet husholdninger skoler og arbeidsplasser.

Appendiks 4 Modelleringsresultater

Den primære målsetting er å identifisere optimale vaksinasjonsstrategier med utgangspunkt i epidemiens forløp så langt, gitt usikkerhet om vaksinens effekt, tilgjengelighet og opptak i befolkningen samt smittesituasjonen i 2021.

Vi vurderer effekten av vaksinasjon ved å sammenlikne tidsforløpet og størrelsen på epidemien i hvert scenario med ulike vaksinasjonsstrategier med en null-strategi (baseline) uten vaksinasjon, gitt samme utgangsbetingelser. Forskjeller mellom utfall med og uten vaksinasjon tilskrives vaksinens effekt.

Modellene tar både hensyn til direkte effekter av vaksinasjon og de indirekte effekter som skyldes at vaksinerte personer skjærer deres kontakter mot infeksjon og dermed reduserer smittepresset i samfunnet.

Baseline, null-scenarioer

Tabell 1 og Tabell 2 viser resultater fra den stokastiske individbaserte modellen og metapopulasjonsmodellen uten vaksinasjon for reproduksjonstall $R_{eff} = 0.9, 1.1, 1.3$ og 1.5 . Tabellene viser forventet antall infeksjoner, innleggelser, respiratorbehandlinger og dødsfall i 2021 samt estimert toppbelastning på helsesektoren. Innleggelser refererer her til det totale

antallet av covid-19 assosierte innleggelser, dvs. pasienter både med og uten behov for respiratorbehandling. Tallene i parentes angir 95% konfidensintervaller.

Tabell 1: Individbasert modell, baseline utfall i 2021 og toppbelastning

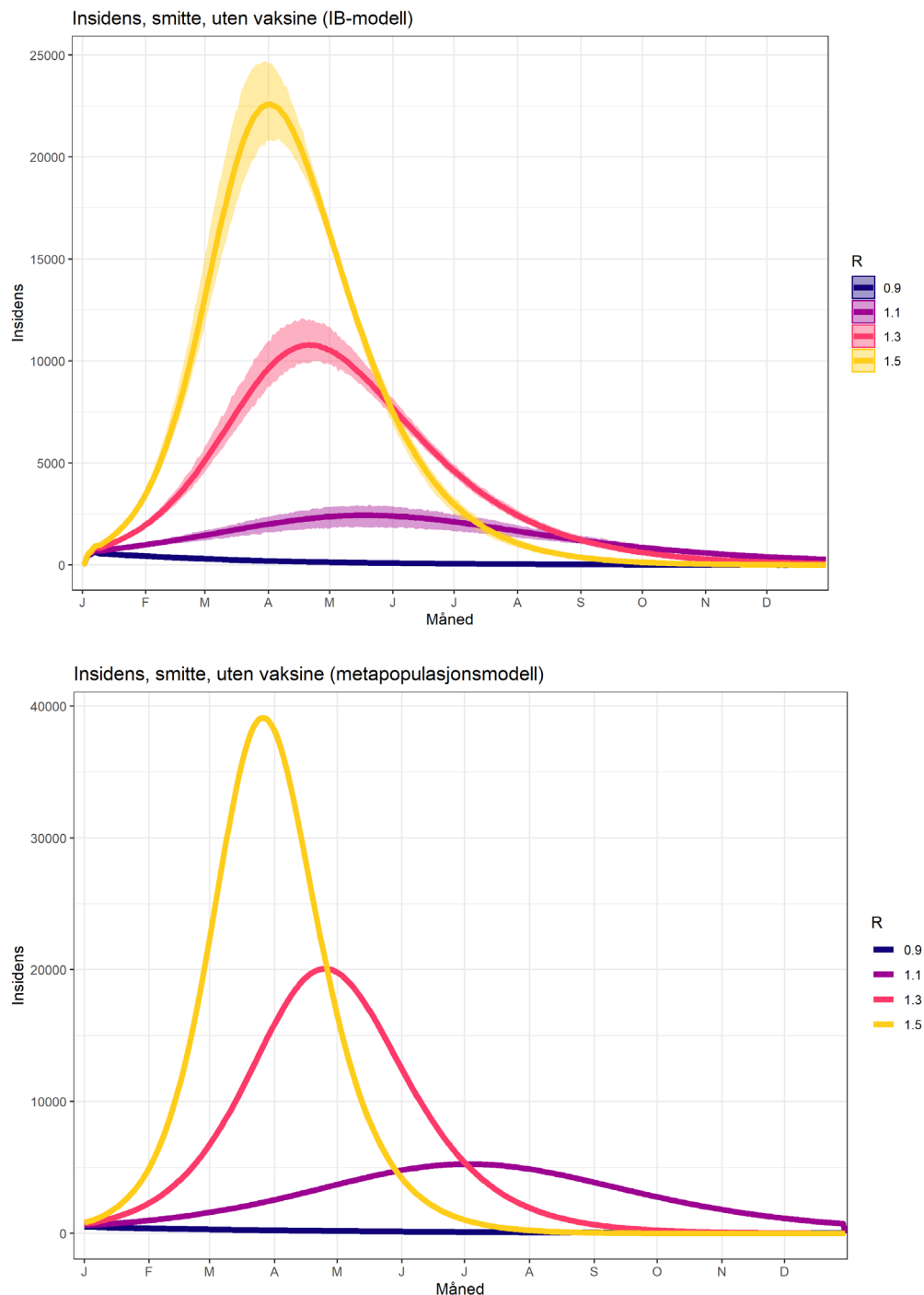
R_eff		Infeksjoner_1e6	Innleggelser_1e3	Respirator_1e2	Dødsfall_1e3
0,9	Total	0,05 (0,04 - 0,06)	1,5 (1,3 - 1,8)	1,3 (1,0 - 1,6)	0,4 (0,3 - 0,4)
	Topp		0,1 (0,1 - 0,1)	0,0 (0,0 - 0,0)	
1,1	Total	0,52 (0,44 - 0,59)	15,3 (12,8 - 17,2)	13,4 (11,2 - 15,0)	3,8 (3,2 - 4,3)
	Topp		0,5 (0,4 - 0,6)	0,1 (0,1 - 0,1)	
1,3	Total	1,36 (1,30 - 1,45)	38,9 (37,4 - 41,3)	34,0 (32,1 - 36,0)	9,7 (9,2 - 10,3)
	Topp		2,2 (2,0 - 2,5)	0,3 (0,3 - 0,4)	
1,5	Total	2,07 (1,98 - 2,16)	58,6 (56,3 - 61,2)	51,3 (48,9 - 54,2)	14,7 (14,0 - 15,5)
	Topp		4,5 (4,2 - 4,9)	0,6 (0,6 - 0,7)	

Tabell 2: Matapopulasjonsmodell, baseline utfall i 2021 og toppbelastning

R_eff		Infeksjoner_1e6	Innleggelser_1e3	Respirator_1e2	Dødsfall_1e3
0,9	Total	0,06	1,62	1,36	0,35
	Topp		0,08	0,01	
1,1	Total	1,04	26,99	22,92	5,89
	Topp		1	0,13	
1,3	Total	2,01	54,27	46,91	12,33
	Topp		3,83	0,51	
1,5	Total	2,68	74,4	64,98	17,25
	Topp		7,4	0,96	

Den individbaserte modellen estimerer at rundt 1%, 10%, 25% og 39% av befolkningen vil smittes i løpet av 2021 uten vaksinasjon såfremt R_eff i starten av januar er henholdsvis, 0,9, 1,1, 1,3 og 1,5. Matapopulasjonsmodellen estimerer signifikant høyere andel av smittede i samme periode, rundt 1,2%, 19%, 38% og 50% for samme reproduksjonstall. Dette tilsvarende en relativ økning i epidemiens størrelse på 20%, 200%, 48% og 30%. Disse store forskjeller skyldes

modellenes ulike representasjon av kontaktstrukturer og granularitet. Simuleringene er gjort uten at anta endringer i smitteverntiltak gjennom året; epidemien vil derfor følge et naturlig forløp med utgangspunkt i begynnelsesbetingelsene.



Figur 1. Epidemiens forløp for baseline scenarioer med $R_{eff} = 0.9, 1.1, 1.3$, og 1.5 og for den individbaserte modellen (topp) og metapopulasjonsmodellen (bund). Det er variasjonen i baseline scenarioene fra den individbaserte modellen, som er stokastisk. Alle scenarioer i denne modellen inkluderer totalt 100 kjørsler fra 10 ulike parameter seedinger.

Optimale strategier

I hovedanalysen fokuserer vi på scenarioer med vaksineprofiler Optimal, HH og LF, samt høyt vaksineopptak (85% risikogrupper; 70% befolkningen) og medium opptak (75% risikogrupper; 50% befolkningen). Resultater fra scenarioer med vaksineprofil LL og antakelse om lave vaksineopptak (60% risikogrupper; 40% befolkning) vises i supplerende tabeller sist i kapittelet.

Vi skiller i analysen mellom tilfelle hvor vaksineforsyningen øker gjennom 2021 og scenarioer hvor det antas en jevn vaksineforsyning hele året. I hvert tilfelle er det 24 ulike scenarioer (R_{eff} , vaksineprofil, vaksineopptak), hvor de 5 vaksinasjonsstrategier testes ut. Vi presenterer optimale strategier rangert ut fra følgende valg:

- effekt på antallet av dødsfall (Figur 2; Tabell 3-4)
- effekt på antallet av respiratorbehandlinger (Figur 3; Tabell 5-6)
- effekt på antallet av sykehusinnleggelser (Figur 4; Tabell 7-8)
- effekt på antallet av infeksjoner (Figur 5; Tabell 9-10)

I tabellene 4-10 vises gjennomsnittelig reduksjon fra alle kjørsler med den individbaserte modellen.

Det er stor grad av overensstemmelse mellom modellene i forhold til den estimerte relative reduksjon for de ulike utfall, dvs. de estimerte relative fall i dødsfall, respiratorbehandlinger, sykehusinnleggelser og infeksjoner er ganske lik for de optimale strategier.

Modellen predikerer stort effekt av de optimale strategiene når det antas en jevn vaksinasjonsrate i 2021. Dette er forventet fordi en større andel av befolkningen vaksineres tidlig på året og vil oppnå beskyttelse før epidemien dør ut. Den estimerte reduksjon i utfall ligger på rundt 30-45% ($R_{eff}=0.9$); 60-85% ($R_{eff}=1.1$); 35-65% ($R_{eff}=1.3$) og 20-50% ($R_{eff}=1.5$). Ved økende vaksinasjonsrate er effekten noe lavere med en forventet relativ reduksjon på 20-30% ($R_{eff}=0.9$), 50-70% ($R_{eff}=1.1$); 20-45% ($R_{eff}=1.3$); 15-30% ($R_{eff}=1.5$). Vi ser at modellene gir ganske like estimater for $R_{eff}=0.9-1.1$. For høye reproduksjonstall, $R_{eff}1.3-1.5$, er den relative reduksjonen i den individbaserte modellen en smule større, i gjennomsnitt 5%.

Minimere dødsfall (Figur 2; Tabell 3-4) : Simuleringene viser at generelt er en strategi som prioriterer risikogrupper 65+-MRH-A fordelaktig, dog foretrekker metapopulasjonsmodellen ved $R_{eff}=1.1$ en regional kontakt-basert strategi fordi den indirekte effekt på dødsfall her er større enn hva det kan oppnås ved direkte beskyttelse av risikogrupper.

Ved lave $R_{eff} 0.9-1.1$, særlig med LH-vaksineprofilen, kan en kombinert strategi 75+-kontakt være en fordel. Regionale strategier er mest effektive for lave $R_{eff} 0.9-1.1$. I den individbaserte modellen er regionale strategier best når antallet av vaksiner er lavt i starten og økende gjennom året. I metapopulasjonsmodellen er nasjonale strategier 65+MRH-A foretrukket. Resultatene indikerer at for å minimere dødsfall bør det følges en aldersstrukturert vaksinasjon i strategien 65+MRH.

Minimere respiratorbehandlinger(Figur 3; Tabell 5-6) : Resultater fra den individbaserte modellen viser at strategier som prioriterer risikogrupper 65+MRH generelt er foretrukket. Ved økende vaksinasjonsrate er regionale strategier best og tilfeldig vaksinasjon innen risikogruppen kan være en fordel. I Metapopulasjonsmodellen er den en tendens til å foretrekke regional tilfeldig vaksinasjon ved $R_{eff}=0.9$, og økende vaksinasjonsrate, mens en regional kontaktbasert strategi

generelt er optimal ved $R_{eff}=1.1$, og foretrukket ved jevn vaksinasjonsrate. Begge modeller viser at en nasjonal strategi som prioriterer risikogrupper 65+MRH-A er foretrukket for $R_{eff}=1.5$. Generelt er det samsvar mellom den forventede relative reduksjon i respiratorbehandlinger og dødsfall.

Minimere sykehusinnleggelser (Figur 4; Tabell 7-8): Simuleringene gir et ganske blandet bilde av hvilke strategier som foretrekkes. Ved økende vaksinasjonsrate indikerer den individbaserte modellen at for høy R_{eff} og ved Optimal, LH vaksineprofiler er regional 65+MRH strategien foretrukket. Ved $R_{eff}=1.1$ er regionale kontaktbaserte eller regionale tilfeldig strategier best; samme strategier foretrekkes i metapopulasjonsmodellen for R_{eff} 0.9-1.3.

Ved jevn vaksinasjonsrate foretrekkes generelt en regional tilfeldig strategi for $R_{eff}=1.1-1.3$ i den individbaserte modellen, mens en risikobasert vaksinasjonsstrategi er foretrukket i metapopulasjonsmodellen for $R_{eff}=0.9-1.3$.

Minimere infeksjoner (Figur 5; Tabell 9-10): Begge modeller viser at en regional kontaktbasert strategi er best til å minimere antallet av infeksjoner i samtlige scenarioer.

Vaksinasjon og timing av epidemien

Vaksinasjon endrer spredningen av covid-19 i befolkningen og påvirker dermed epidemiens videre forløp. Vi ser at vaksinasjon har størst relativ effekt når $R_{eff} > 1$, men tett på 1. I dette tilfellet skal det ikke meget til før epidemiens vekst gjennom vaksinasjon kan reverseres til et fall. Fordi flere vaksineres tidlig på året med jevn vaksinasjonsrate er effekten i disse scenarioer mer uttalt (Figur 6-11).

Ved jevn vaksinasjonsrate og $R_{eff}=1.1$ kan epidemien bremse opp hvorved toppen nås opp til 17 uker tidligere enn den «naturlig topp» i metapopulasjonsmodellen; for $R_{eff}=1.3$ kan vaksinasjon fremskynde topppunktet med rundt 3 uker, mens for $R_{eff}=1.5$ har vaksinasjon ingen eller liten tidlig effekt. Dette skyldes at epidemien sprer seg raskere ved høyere R_{eff} hvorved vaksinasjonens effekt på epidemien minker. Tilsvarende resultater fra den individbaserte modellen indikerer at epidemien kan avbrytes opp til 12-13 uker før den naturlige topp ved $R_{eff}=1.1$, og opp til 3 uker før ved $R_{eff}=1.3$, mens effekten er redusert til 1-2 uker ved $R_{eff}=1.5$.

For økende vaksinasjonsrate og $R_{eff}=1.1$ er den maksimale tidsforskyvning mindre, for metapopulasjonsmodellen opp til rundt 10 uker og for den individbaserte modellen opp til rundt 8 uker.

Er det stor forskjell mellom strategienes effekt?

Vi ser at hvilken strategi for prioritering av vaksiner man velger kan ha stor betydning. For eksempel med $R_{eff}=1.3$, optimal vaksineprofil, jevn vaksinasjonsrate og høyt opptak så estimerer vi 1500-2000 færre dødsfall ved en 65+MRH-A strategi enn ved en kontakt-basert strategi. Man kan finne lignende eksempler i de fleste scenarioer, se Figur 12-15. Selv om det ofte er store forskjeller mellom de ulike strategiene, er det ofte på samme tid flere strategier som kan gi lignende resultater. For eksempel er forskjellen i den relative reduksjonen av dødsfall mellom 65+MRH-A og 65+MRH-T for $R=1.1$ rundt 1%, men for $R=1.5$ er den 5%. Ved høyere reproduksjonstall får man en rask epidemi og det er derfor viktigere med hvordan man prioriterer tidlig i vaksinasjonen. I gjennomsnitt over alle scenariene er forskjellen på den beste og den nest beste nasjonale strategien i relative reduksjon av dødsfall på 1.5% og den største forskjellen 7%. Dette betyr at i de fleste scenariene er det flere strategier som kan gi lignende resultater, selv om disse strategiene ikke alltid er de samme.

I mange av scenariene er 65+MRH-A strategiene optimale, eller tett på optimale. Forskjellen mellom den relative reduksjonen av dødsfall i denne strategi sammenliknet med den beste strategi i scenarioene der denne strategien ikke er optimal, er ofte små. Som eksempel, så finner vi i den individbaserte modellen at at man bare kunne forbedre den relative reduksjonen med 0.5% ved å velge den optimale 75+Kontakt-strategi for et av $R=1.1$ scenariene. I metapopulasjonsmodellen er det bare for $R=1.1$ at 65+MRH-A strategien gir en klart lavere relativ reduksjon av dødsfall med en forskjell på 17% sammenliknet med kontakt strategien, for de andre R -verdiene er forskjellen maksimalt 6%.

Sammenligner man relativ reduksjon av dødsfall i den beste nasjonale strategien med den beste regionale strategien er forskjellen alltid mindre enn 12%. I gjennomsnitt har den beste regionale modellen en relativ reduksjon av dødsfall som er 1-3% større for $R=0.9-1.1$ og 3-5% mindre for $R=1.3-1.5$.

Flokkimmunitet

Modellene indikerer at det ikke oppnås flokkimmunitet i befolkningen ved noen av de studerte scenarioer og vaksinasjonsstrategier.

Med utgangspunkt i dagens situasjon estimerer Folkehelseinstituttets modeller at mellom 1-2 % av befolkningen har vært smitte så langt i epidemien og prevalensen er relativ lav. Det betyr, at om de nuværende utviklingen fortsetter vil langt hovedparten av immuniteten i befolkningen genereres gjennom vaksinasjon i tiden fremover. Fordi barn under 18 år ikke antas å få tilbud om vaksine, vil kun rundt 55-57% av befolkningen vaksineres ved antakelse om høyt opptak. Ved antakelse om medium eller lavt opptak er de tilsvarende verdier 43-44% og 34-35%. Ifølge estimerer fra Folkehelseinstituttets modell er det basale reproduksjonstall for SARs-CoV-2 i Norge $R_0 = 3.13$. En grov tilnærming tilsier, at da må om lag 70% av befolkningen være beskyttet for å oppnå flokkimmunitet.

Vi har gjort en enkel simulering for å undersøke effekten av å åpne samfunnet i løpet av 2021 under antakelse av jevn vaksinasjonsrate, optimal vaksineeffekt og høyt opptak, se Figur 16. Simuleringen fra begge modellene viser at en full gjenåpning uten smitteverntiltak kan være forsvarlig i 2. halvdel av 2021. Grunnet kort tid har vi ikke systematisk undersøkt effekter av en gjenåpning i alle scenarioer.

Hvilken modell skal foretrekkes når det er ulike konklusjoner?

De ulike modellen kan gi et noe ulikt bilde av epidemien i Norge og hva effekten av vaksinasjon vil være. Kvalitativt gir begge modellene ofte lignende resultater og ofte er samme strategi optimal. Begge modellene er en forenkling av virkeligheten, men antagelig implementere den individbaserte-modellen flere viktige detaljer enn metapopulasjonsmodellen. Disse inkluderer smitte i og mellom husstander og smitte i skoler, barnehager og på arbeidsplasser. Dette er viktige detaljer som ikke blir modellert i metapopulasjonsmodellen. Dette gjør at i de situasjonen der modellene gir ulike konklusjoner gir nok den individbaserte modellen den beste beskrivelsen. Uansett bør man tolke resultatene noe mer forsiktig i de situasjoner hvor det er ulike konklusjoner. Der modellene gir samme konklusjon er konklusjonene mindre avhengige av mindre detaljer og gir derfor sannsynligvis mer robuste resultater.

Begrensninger og fortolkning

I simuleringen har vi antatt et fast reproduksjonstall ved starten av 2021. I praksis vil det være mulig å gjennomføre en gradvis nedskalering av de nuværende smitteverntiltak i takt med at det oppbygges immunitet i befolkningen gjennom vaksinasjon således at det effektive reproduksjonstall holdes på et nivå rundt 1 i de kommende måneder. Dette vil betyde at flere individer smittes og modellene gir derfor sannsynligvis et konservativt estimat for flokkimmunitet.

Modellen tar ikke hensyn til importsmitte. Hvis det er signifikant importsmitte når det effektive reproduksjonstallet i Norge er under 1, vil det kunne gi en stabil situasjon i Norge med en lav men konstant insidens. I en slik situasjon vil vaksiner kunne gi en tilleggseffekt til det vi viser i denne rapporten. Det er flere ukjente faktorer som kan gi større endringer til konklusjonen i denne rapporten. Disse inkluderer: sesongvariasjon i smittsomhet eller kontaktmønster, avtagende eller kortvarig immunitet fra naturlig infeksjon eller vaksine. I rapporten antar vi også at vaksinen gir beskyttelse mot infeksjon, men publisert data om vaksineeffekt har bare målt effekt mot symptomatisk infeksjon.

Økende vaksinasjonsrate-dødsfall						
Individbasert modell						
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1		Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3						
1,5						
Metapopulasjonsmodell						
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9			Reg	Reg		
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3						
1,5						

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

Jevn vaksinasjonsrate-dødsfall						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9				Reg		
1,1			Reg	Reg	Reg	Reg
1,3						
1,5						
	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9			Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3			Reg	Reg		
1,5						

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

Figur 2: Optimale strategier for reduksjon av dødsfall i den individbaserte modellen og metapopulasjonsmodellen i 2021. Øverst vises resultater for økende vaksinasjonsrate og nederst jevn vaksinasjonsrate.

Tabell 3: Optimale strategier, økende vaksinasjonsrate-minimere dødsfall

R	Profil	Opptak	Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
			Strategi	Inf	Dødsfall	Strategi	Inf	Dødsfall
0,9	Optimal	H	65+MRH-A Reg	17,2	33,8	65+MRH-A	16	35,8
		M	65+MRH-A Reg	17,1	32,9	65+MRH-A	14,4	33
	HH	H	75+Kontakt Reg	17,4	26,7	Tilfeldig Reg	29,7	27,1
		M	65+MRH-A Reg	14,6	26,3	Tilfeldig Reg	27,6	25,5
	LH	H	65+MRH-A Reg	12,8	26,4	75+Kontakt	16,4	24,5
		M	65+MRH-A Reg	12,2	24,8	75+Kontakt	15,1	22,6
1,1	Optimal	H	65+MRH-A	38,7	67,7	Tilfeldig Reg	67	69,3
		M	65+MRH-A Reg	44,2	64,1	Kontakt Reg	69,2	66,7
	HH	H	65+MRH-A Reg	42	56,6	Kontakt Reg	67,6	64,5
		M	65+MRH-A Reg	38,5	52,7	Kontakt Reg	65	61,9
	LH	H	65+MRH-A Reg	36	53,8	Kontakt Reg	60,7	57,3
		M	65+MRH-A Reg	32,4	49,6	Kontakt Reg	56,4	53,4
1,3	Optimal	H	65+MRH-A	18,8	57	65+MRH-A	9,4	50,8
		M	65+MRH-A	16,4	52	65+MRH-A	8,2	45,9
	HH	H	65+MRH-A	14,4	39,6	65+MRH-A	6,7	30,9
		M	65+MRH-A	12,3	35,4	65+MRH-A	5,7	27,7
	LH	H	65+MRH-A	10,6	39,2	65+MRH-A	4,7	30,4
		M	65+MRH-A	8,9	34,9	65+MRH-A	4	27,2
1,5	Optimal	H	65+MRH-A	9,3	47,2	65+MRH-A	4,5	40
		M	65+MRH-A	8,2	42,9	65+MRH-A	4,1	36,5
	HH	H	65+MRH-A	6,4	29,8	65+MRH-A	2,8	22,1
		M	65+MRH-A	5,6	26,6	65+MRH-A	2,5	20,1
	LH	H	65+MRH-A	4,5	31,5	65+MRH-A	1,8	22,4
		M	65+MRH-A	3,7	28,1	65+MRH-A	1,6	20,4

Tabell 4: Optimale strategier, jevn vaksinasjonsrate-minimere dødsfall

			Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
R	Profil	Opptak	Strategi	Inf	Dødsfall	Strategi	Inf	Dødsfall
0,9	Optimal	H	65+MRH-A	25,5	50,6	65+MRH-A	28,5	49,9
		M	65+MRH-A	22,4	44,7	65+MRH-A	24,4	44,6
	HH	H	65+MRH-A	21,5	40	75+Kontakt Reg	38,5	40,6
		M	65+MRH-A Reg	23,9	36,8	Kontakt Reg	44,6	37,4
	LH	H	65+MRH-A	18,6	40,2	75+Kontakt Reg	34,1	38
		M	65+MRH-A	15,2	35	75+Kontakt Reg	29,7	34
1,1	Optimal	H	65+MRH-A	60	82,2	Tilfeldig Reg	84	85,4
		M	65+MRH-A	53	76,5	Kontakt Reg	84	82,3
	HH	H	75+Kontakt Reg	70,4	73,3	Kontakt Reg	84,9	83,1
		M	Tilfeldig Reg	66,8	68,1	Kontakt Reg	80,5	78,8
	LH	H	65+MRH-A Reg	56,8	69,3	Kontakt Reg	79,5	77,7
		M	75+Kontakt Reg	57,4	63,2	Kontakt Reg	72,8	71,1
1,3	Optimal	H	65+MRH-A	40,7	75,9	65+MRH-A	25,6	68,8
		M	65+MRH-A	32,6	67,7	65+MRH-A	19,4	60,3
	HH	H	65+MRH-A	33,2	57,9	Kontakt Reg	57,2	53,3
		M	65+MRH-A	25,7	49,7	Kontakt Reg	46,8	43,4
	LH	H	65+MRH-A	25,4	54,9	65+MRH-A	14,7	44,8
		M	65+MRH-A	19,1	47	65+MRH-A	10,7	38,1
1,5	Optimal	H	65+MRH-A	25,1	68,3	65+MRH-A	13,3	59,9
		M	65+MRH-A	19	59,6	65+MRH-A	10,1	51,8
	HH	H	65+MRH-A	18,7	46,9	65+MRH-A	9,4	36,7
		M	65+MRH-A	13,7	39,4	65+MRH-A	7	31
	LH	H	65+MRH-A	13,3	46,3	65+MRH-A	6,5	36,2
		M	65+MRH-A	9,5	39,3	65+MRH-A	4,7	30,7

Økende vaksinasjonsrate- respiratorbehandlinger						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Tilfeldig- Reg	Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Reg
1,1	Tilfeldig-Reg	Tilfeldig-Reg	Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Tilfeldig-Reg
1,3	Tilfeldig-Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Tilfeldig-Reg	Reg	Reg
1,5	Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Tilfeldig-Reg	Reg	Reg
	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3			Reg	Reg		
1,5			Reg	Reg	Reg	Reg

65+MRH-A 75+-kontakt Kontakt Tilfeldig

Jevn vaksinasjonsrate- prevalens respiratorbehandlinger						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9		Tilfeldig- Reg	Tilfeldig-Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Reg
1,1	Reg	Tilfeldig-Reg	Reg	Reg	Tilfeldig-Reg	Reg
1,3	Tilfeldig		Reg	Reg		Reg
1,5						
	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg		Reg	Reg		
1,5						

65+MRH-A 75+-kontakt Kontakt Tilfeldig

Figur 3: Optimale strategier for reduksjon av sykehusinnleggelser i 2021 fra den individbaserte modellen og metapopulasjonsmodellen. Øverst vises resultater for økende vaksinasjonsrate og nederst jevn vaksinasjonsrate.

Tabell 5: Optimale strategier, økende vaksinasjonsrate-minimere respiratorbehandlinger

			Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
R	Profil	Opptak	Strategi	Inf	Respirator	Strategi	Inf	Respirator
0,9	Optimal	H	65+MRH-A Reg	17,2	26,3	Tilfeldig Reg	32,4	30,8
		M	65+MRH-T Reg	18,7	25,9	Tilfeldig Reg	30,3	29,3
	HH	H	65+MRH-A Reg	14,8	20,3	Tilfeldig Reg	29,7	27,9
		M	Tilfeldig Reg	21,3	21	Tilfeldig Reg	27,6	26,2
	LH	H	65+MRH-T Reg	12,9	19	Tilfeldig Reg	25,8	24,9
		M	65+MRH-A Reg	12,2	18,7	Tilfeldig Reg	23,6	23,2
1,1	Optimal	H	65+MRH-T Reg	49	63	Tilfeldig Reg	67	69,3
		M	65+MRH-T Reg	45,8	60	Kontakt Reg	69,2	67,2
	HH	H	Tilfeldig Reg	54,8	55,2	Kontakt Reg	67,6	65,1
		M	Kontakt Reg	57,2	52,5	Kontakt Reg	65	62,5
	LH	H	65+MRH-T Reg	37,5	51,5	Kontakt Reg	60,7	58
		M	65+MRH-T Reg	34,1	47,5	Kontakt Reg	56,4	54,3
1,3	Optimal	H	65+MRH-T Reg	26,4	46,6	65+MRH-A	9,4	37,7
		M	65+MRH-A Reg	22	42,4	65+MRH-A	8,2	34
	HH	H	65+MRH-T Reg	20,8	35,1	Tilfeldig Reg	22,8	26
		M	65+MRH-T Reg	18,2	31,6	Tilfeldig Reg	19,3	22,9
	LH	H	65+MRH-A Reg	14,6	33,1	65+MRH-A	4,7	24,3
		M	65+MRH-A Reg	12,6	29,6	65+MRH-A	4	21,7
1,5	Optimal	H	65+MRH-A Reg	11,9	32,9	65+MRH-A	4,5	24,6
		M	65+MRH-A Reg	10,6	29,8	65+MRH-A	4,1	22,5
	HH	H	65+MRH-T Reg	9,4	22,3	65+MRH-A Reg	3,7	15,1
		M	65+MRH-T Reg	8,3	20,3	65+MRH-A Reg	3,4	13,8
	LH	H	65+MRH-A Reg	6	22,6	65+MRH-A Reg	2,5	14,7
		M	65+MRH-A Reg	5,1	20,5	65+MRH-A Reg	2,3	13,4

Tabell 6: Optimale strategier, jevn vaksinasjonsrate-minimere respiratorbehandlinger

			Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
R	Profil	Opptak	Strategi	Inf	Respiratorl	Strategi	Inf	Respirator
0,9	Optimal	H	65+MRH-A	25,5	42,5	Tilfeldig Reg	46,9	44,8
		M	65+MRH-T Reg	28,3	38,8	Tilfeldig Reg	42,4	41
	HH	H	65+MRH-T Reg	28,4	36,9	Kontakt Reg	48	41,3
		M	65+MRH-A Reg	23,9	31,6	Kontakt Reg	44,6	38,4
	LH	H	65+MRH-T Reg	23,6	34,9	Tilfeldig Reg	39	37,7
		M	65+MRH-A Reg	20,1	29,4	Kontakt Reg	40,1	34,6
1,1	Optimal	H	65+MRH-A Reg	68,8	78,5	Kontakt Reg	87,2	85,5
		M	65+MRH-T Reg	64	74,2	Kontakt Reg	84	82,7
	HH	H	Tilfeldig Reg	72,3	72,6	Kontakt Reg	84,9	83,4
		M	Tilfeldig Reg	66,8	67,9	Kontakt Reg	80,5	79,2
	LH	H	65+MRH-T Reg	57,7	68,5	Kontakt Reg	79,5	78,2
		M	Tilfeldig Reg	58,6	61,8	Kontakt Reg	72,8	71,9
1,3	Optimal	H	65+MRH-T	42,9	69,4	Tilfeldig Reg	55,8	62
		M	65+MRH-A	32,6	60,7	65+MRH-A	19,4	52,9
	HH	H	Tilfeldig Reg	55,6	56,2	Kontakt Reg	57,2	53,8
		M	Tilfeldig Reg	46,7	48,1	Kontakt Reg	46,8	44
	LH	H	65+MRH-A	25,4	51	65+MRH-A	14,7	42,6
		M	65+MRH-A Reg	27,2	43,2	65+MRH-A	10,7	35,7
1,5	Optimal	H	65+MRH-A	25,1	59,4	65+MRH-A	13,3	49,9
		M	65+MRH-A	19	50,4	65+MRH-A	10,1	42
	HH	H	65+MRH-A	18,7	42,1	65+MRH-A	9,4	33,2
		M	65+MRH-A	13,7	34,3	65+MRH-A	7	27,4
	LH	H	65+MRH-A	13,3	41,2	65+MRH-A	6,5	32,5
		M	65+MRH-A	9,5	34,3	65+MRH-A	4,7	26,9

Økende vaksinasjonsrate – sykehusinnleggelser						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9	Reg	Tilfeldig- Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5		Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med oppt
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5						

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

Jevn vaksinasjonsrate – sykehusinnleggelser						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Tilfeldig- Reg	Reg	Reg	Tilfeldig- Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5			Reg	Reg		

	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5			Reg	Reg		

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

Figur 4: Optimale strategier for reduksjon av dødsfall i 2021 fra den individbaserte modellen og metapopulasjonsmodellen. Øverst vises resultater for økende vaksinasjonsrate og nederst jevn vaksinasjonsrate.

Tabell 7: Optimale strategier, økende vaksinasjonsrate-minimere sykehusinnleggelser

			Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
R	Profil	Opptak	Strategi	Inf	Innleggelser	Strategi	Inf	Innleggelser
0,9	Optimal	H	65+MRH-A Reg	17,2	26,3	Tilfeldig Reg	32,4	30,8
		M	65+MRH-T Reg	18,7	25,9	Tilfeldig Reg	30,3	29,3
	HH	H	65+MRH-A Reg	14,8	20,3	Tilfeldig Reg	29,7	27,9
		M	Tilfeldig Reg	21,3	21	Tilfeldig Reg	27,6	26,2
	LH	H	65+MRH-T Reg	12,9	19	Tilfeldig Reg	25,8	24,9
		M	65+MRH-A Reg	12,2	18,7	Tilfeldig Reg	23,6	23,2
1,1	Optimal	H	65+MRH-T Reg	49	63	Tilfeldig Reg	67	69,3
		M	65+MRH-T Reg	45,8	60	Kontakt Reg	69,2	67,2
	HH	H	Tilfeldig Reg	54,8	55,2	Kontakt Reg	67,6	65,1
		M	Kontakt Reg	57,2	52,5	Kontakt Reg	65	62,5

	LH	H	65+MRH-T Reg	37,5	51,5	Kontakt Reg	60,7	58
		M	65+MRH-T Reg	34,1	47,5	Kontakt Reg	56,4	54,3
1,3	Optimal	H	65+MRH-T Reg	26,4	46,6	65+MRH-A	9,4	37,7
		M	65+MRH-A Reg	22	42,4	65+MRH-A	8,2	34
	HH	H	65+MRH-T Reg	20,8	35,1	Tilfeldig Reg	22,8	26
		M	65+MRH-T Reg	18,2	31,6	Tilfeldig Reg	19,3	22,9
	LH	H	65+MRH-A Reg	14,6	33,1	65+MRH-A	4,7	24,3
		M	65+MRH-A Reg	12,6	29,6	65+MRH-A	4	21,7
1,5	Optimal	H	65+MRH-A Reg	11,9	32,9	65+MRH-A	4,5	24,6
		M	65+MRH-A Reg	10,6	29,8	65+MRH-A	4,1	22,5
	HH	H	65+MRH-T Reg	9,4	22,3	65+MRH-A Reg	3,7	15,1
		M	65+MRH-T Reg	8,3	20,3	65+MRH-A Reg	3,4	13,8
	LH	H	65+MRH-A Reg	6	22,6	65+MRH-A Reg	2,5	14,7
		M	65+MRH-A Reg	5,1	20,5	65+MRH-A Reg	2,3	13,4

Tabell 8: Optimale strategier, jevn vaksinasjonsrate-minimere sykehusinnleggelser

R	Profil	Opptak	Individbaserte modell			Metapopulasjonsmodell		
			relativ reduksjon (%)			relativ reduksjon (%)		
			Strategi	Inf	Innleggelser	Strategi	Inf	Innleggelser
0,9	Optimal	H	65+MRH-A Reg	30,3	40,8	Tilfeldig Reg	46,9	44,5
		M	65+MRH-A Reg	27,2	36,9	Kontakt Reg	47,2	41,3
	HH	H	Tilfeldig Reg	35,4	36,3	Kontakt Reg	48	41,9
		M	Tilfeldig Reg	31,4	32,7	Kontakt Reg	44,6	39
	LH	H	65+MRH-T Reg	23,6	33,3	Kontakt Reg	43,7	38,4
		M	75+Kontakt Reg	25,3	30	Kontakt Reg	40,1	35,4

1,1	Optimal	H	Tilfeldig Reg	76,5	77,3	Kontakt Reg	87,2	85,8
		M	Tilfeldig Reg	71,7	73,1	Kontakt Reg	84	83
	HH	H	Tilfeldig Reg	72,3	72,7	Kontakt Reg	84,9	83,7
		M	Kontakt Reg	71,7	68,4	Kontakt Reg	80,5	79,6
	LH	H	Kontakt Reg	70,8	68	Kontakt Reg	79,5	78,8
		M	Kontakt Reg	65,2	62,7	Kontakt Reg	72,8	72,6
1,3	Optimal	H	Tilfeldig Reg	63,5	65	Kontakt Reg	65,7	63
		M	Tilfeldig Reg	54,9	57,5	Kontakt Reg	55,3	53,7
	HH	H	Tilfeldig Reg	55,6	56,3	Kontakt Reg	57,2	54,8
		M	Kontakt Reg	54,8	49,1	Kontakt Reg	46,8	45,2
	LH	H	Tilfeldig Reg	44,4	48,5	Kontakt Reg	43,7	42,8
		M	65+MRH-A Reg	27,2	40,7	Kontakt Reg	34,4	34,4
1,5	Optimal	H	65+MRH-A	25,1	51,9	65+MRH-A	13,3	40,5
		M	65+MRH-A	19	43,3	65+MRH-A	10,1	33,7
	HH	H	Tilfeldig Reg	36,3	37,5	Tilfeldig Reg	24	27,8
		M	Tilfeldig Reg	28,5	30,5	Tilfeldig Reg	18	21,8
	LH	H	65+MRH-A	13,3	35,7	65+MRH-A	6,5	25,5
		M	65+MRH-A	9,5	28,9	65+MRH-A	4,7	20,8

Økende vaksinasjonsrate – insidens						
Individbasert modell						
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
Metapopulasjonsmodell						

	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

Jevn vaksinasjonsrate – insidens						
	Individbasert modell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
	Metapopulasjonsmodell					
	Optimal vaksineeffekt		HH vaksineeffekt		LH vaksineeffekt	
R_eff	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp	Høyt opp	Med opp
0,9	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,1	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,3	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg
1,5	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg	Reg

65+MRH-A	75+-kontakt	Kontakt	Tilfeldig
----------	-------------	---------	-----------

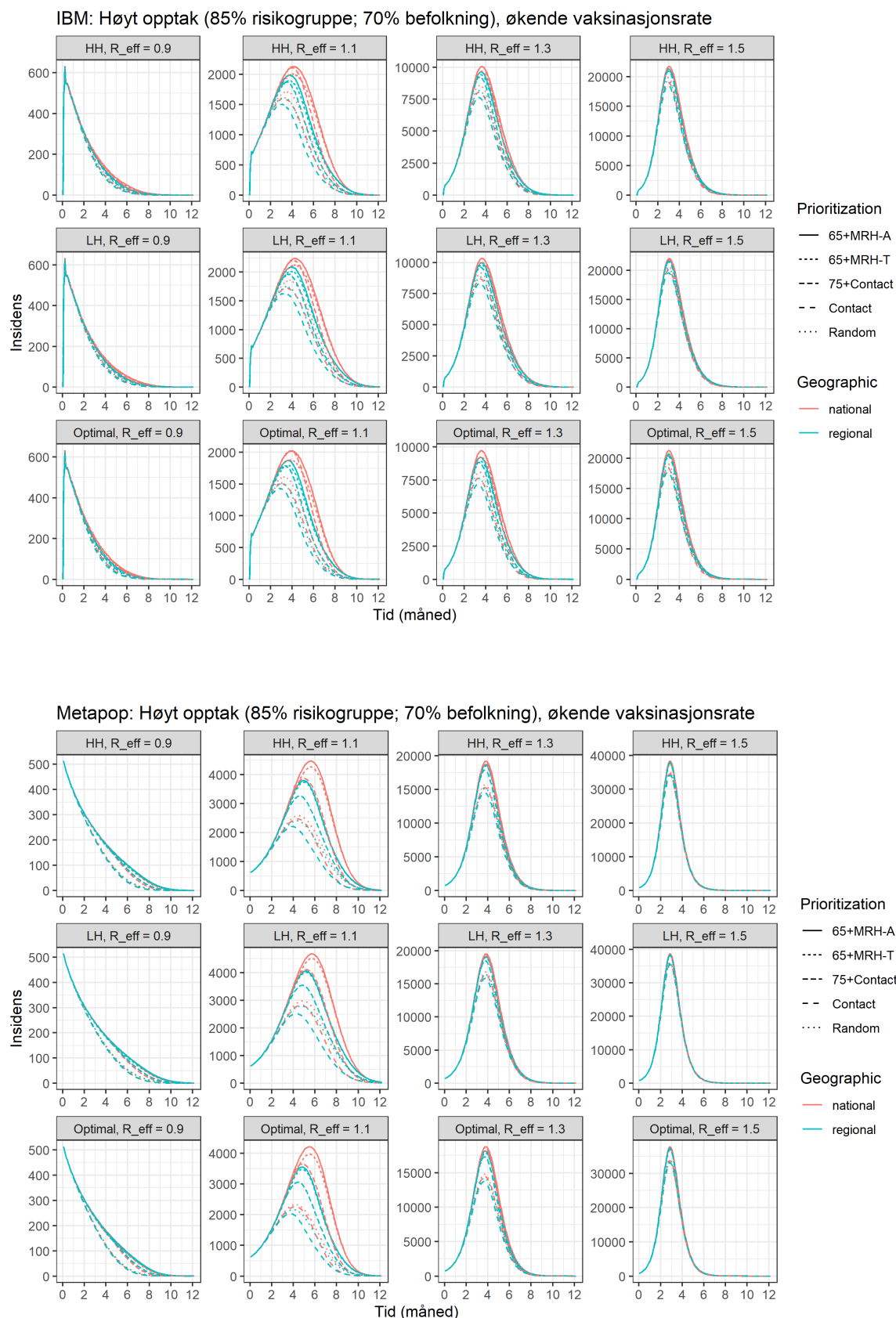
Figur 5: Optimale strategier for reduksjon av infeksjoner i 2021 fra den individbaserte modellen og metapopulasjonsmodellen. Øverst vises resultater for økende vaksinasjonsrate og nederst jevn vaksinasjonsrate.

Tabell 9: Optimale strategier, jevn vaksinasjonsrate-minimere infeksjoner

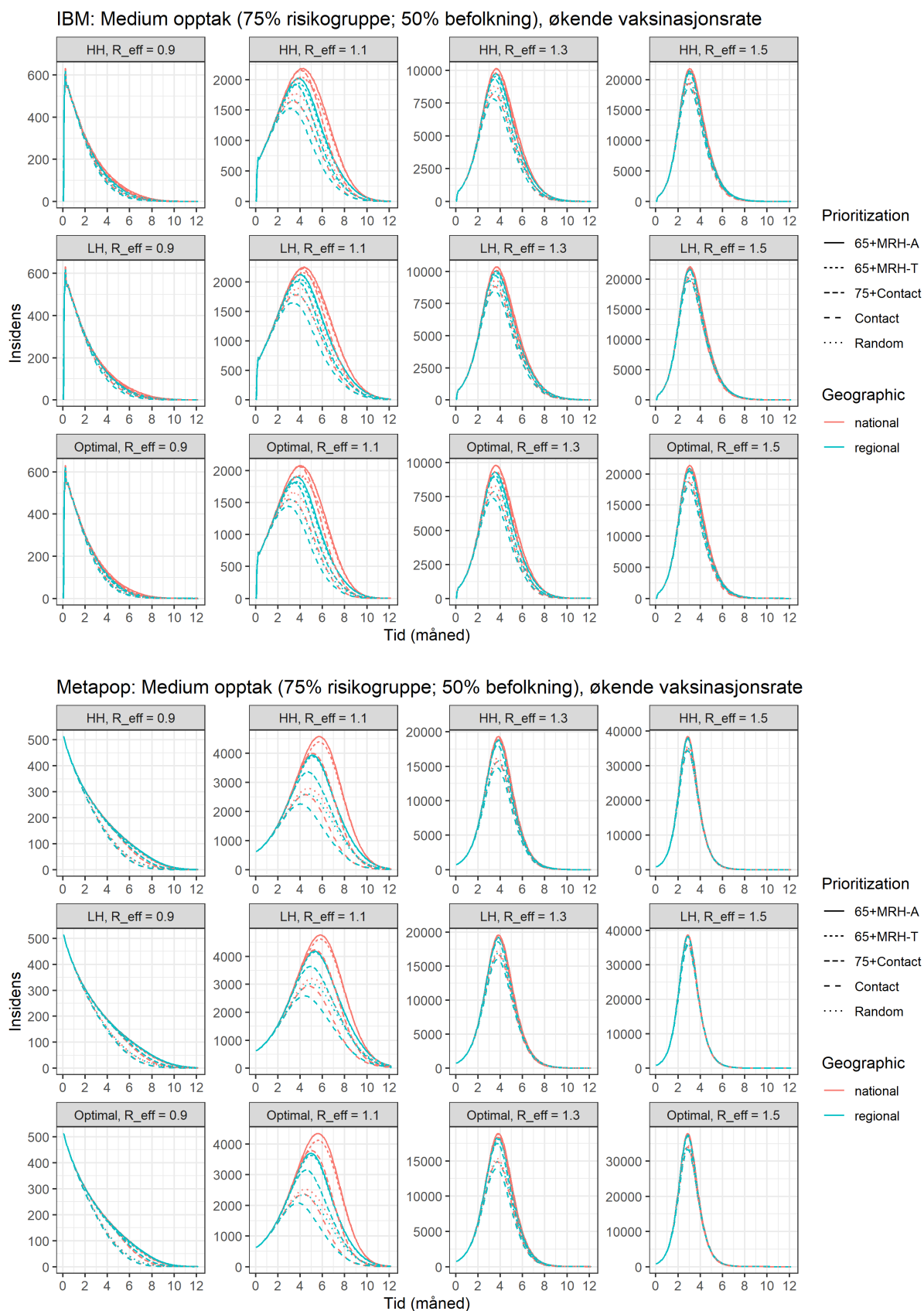
R	Profil	Opptak	Individbasert modell		Metapopulasjonsmodell	
			relativ reduksjon (%)		relativ reduksjon (%)	
			Strategi	Insidens	Strategi	Insidens
0,9	Optimal	H	Kontakt Reg	26,9	Kontakt Reg	33,7
		M	Kontakt Reg	25,8	Kontakt Reg	32,9
	HH	H	Kontakt Reg	24,6	Kontakt Reg	31,5
		M	Kontakt Reg	24,7	Kontakt Reg	30,7
	LH	H	Kontakt Reg	21,5	Kontakt Reg	28
		M	Kontakt Reg	21,6	Kontakt Reg	27
1,1	Optimal	H	Kontakt Reg	63,4	Kontakt Reg	71,6
		M	Kontakt Reg	61,5	Kontakt Reg	69,2
	HH	H	Kontakt Reg	59,7	Kontakt Reg	67,6
		M	Kontakt Reg	57,2	Kontakt Reg	65
	LH	H	Kontakt Reg	53,2	Kontakt Reg	60,7
		M	Kontakt Reg	50,2	Kontakt Reg	56,4
1,3	Optimal	H	Kontakt Reg	43,3	Kontakt Reg	32,2
		M	Kontakt Reg	40,1	Kontakt Reg	30
	HH	H	Kontakt Reg	38	Kontakt Reg	27,3
		M	Kontakt Reg	34,9	Kontakt Reg	25,1
	LH	H	Kontakt Reg	30,2	Kontakt Reg	20,3
		M	Kontakt Reg	27,1	Kontakt Reg	18,4
1,5	Optimal	H	Kontakt Reg	24,9	Kontakt Reg	13,4
		M	Kontakt Reg	22,9	Kontakt Reg	12,5
	HH	H	Kontakt Reg	20,5	Kontakt Reg	10,8
		M	Kontakt Reg	18,6	Kontakt Reg	10
	LH	H	Kontakt Reg	14,8	Kontakt Reg	7,5
		M	Kontakt Reg	13,3	Kontakt Reg	7

Tabell 10: Optimale strategier, jevn vaksinasjonsrate-minimere infeksjoner

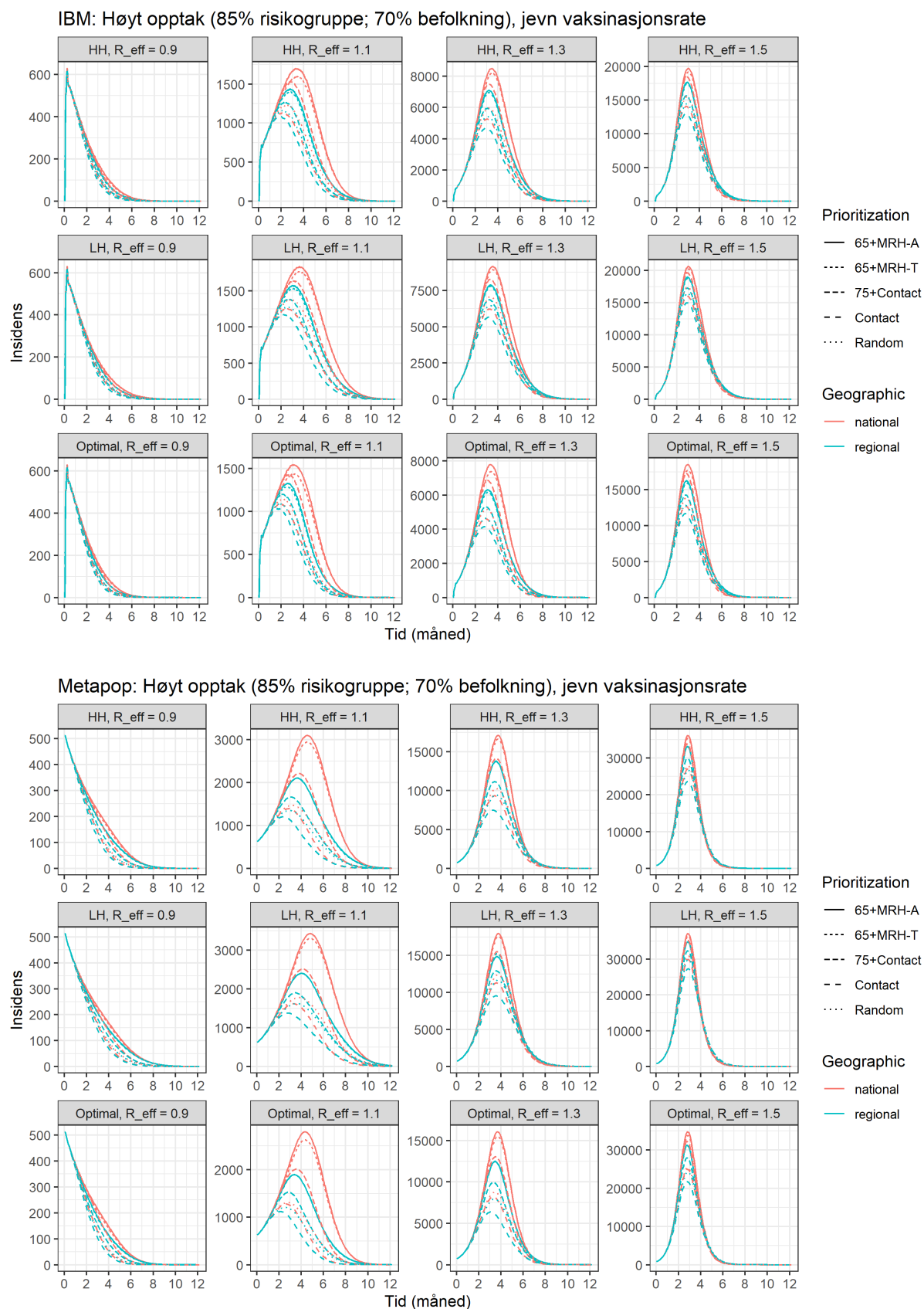
R	Profil	Opptak	Individbasert modell		Metapopulasjonsmodell	
			relativ reduksjon (%)		relativ reduksjon (%)	
			Strategi	Insidens	Strategi	Insidens
0,9	Optimal	H	Kontakt Reg	40,4	Kontakt Reg	50,5
		M	Kontakt Reg	37,4	Kontakt Reg	47,2
	HH	H	Kontakt Reg	38,3	Kontakt Reg	48
		M	Kontakt Reg	35,3	Kontakt Reg	44,6
	LH	H	Kontakt Reg	34,3	Kontakt Reg	43,7
		M	Kontakt Reg	31	Kontakt Reg	40,1
1,1	Optimal	H	Kontakt Reg	78,8	Kontakt Reg	87,2
		M	Kontakt Reg	75,2	Kontakt Reg	84
	HH	H	Kontakt Reg	75,9	Kontakt Reg	84,9
		M	Kontakt Reg	71,7	Kontakt Reg	80,5
	LH	H	Kontakt Reg	70,8	Kontakt Reg	79,5
		M	Kontakt Reg	65,2	Kontakt Reg	72,8
1,3	Optimal	H	Kontakt Reg	68	Kontakt Reg	65,7
		M	Kontakt Reg	61,2	Kontakt Reg	55,3
	HH	H	Kontakt Reg	62,4	Kontakt Reg	57,2
		M	Kontakt Reg	54,8	Kontakt Reg	46,8
	LH	H	Kontakt Reg	52	Kontakt Reg	43,7
		M	Kontakt Reg	43,9	Kontakt Reg	34,4
1,5	Optimal	H	Kontakt Reg	50,4	Kontakt Reg	37,1
		M	Kontakt Reg	42,5	Kontakt Reg	30,2
	HH	H	Kontakt Reg	43,3	Kontakt Reg	30,5
		M	Kontakt Reg	35,3	Kontakt Reg	23,8
	LH	H	Kontakt Reg	32,4	Kontakt Reg	20,8
		M	Kontakt Reg	25,6	Kontakt Reg	16,1



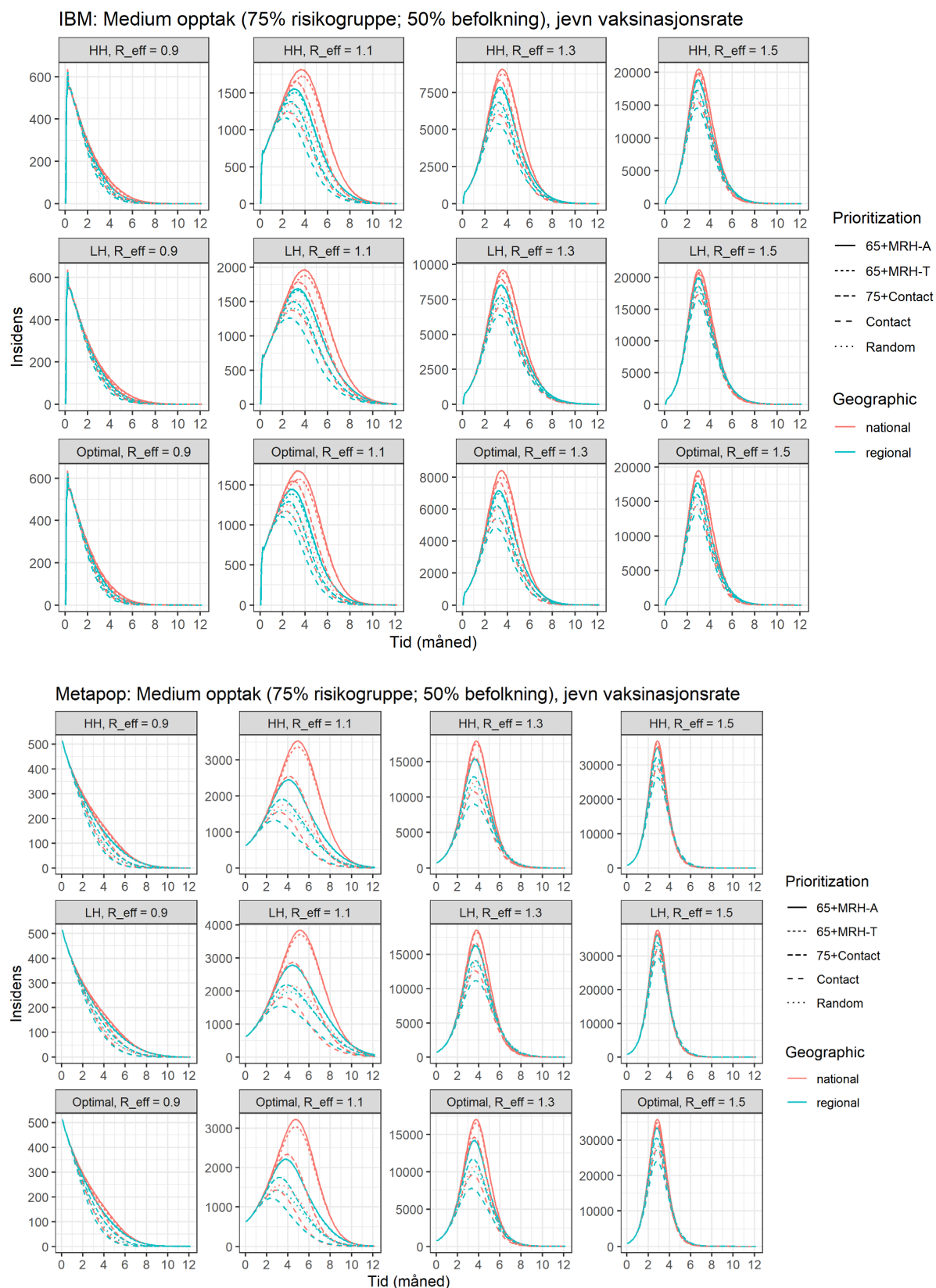
Figur 6: Tidsforløp av epidemien i scenarioer med høyt opptak og økende vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} og vaksineprofiler. Øverst vises resultater fra den individbaserte modellen og nederst resultater fra metapopulasjonsmodellen.



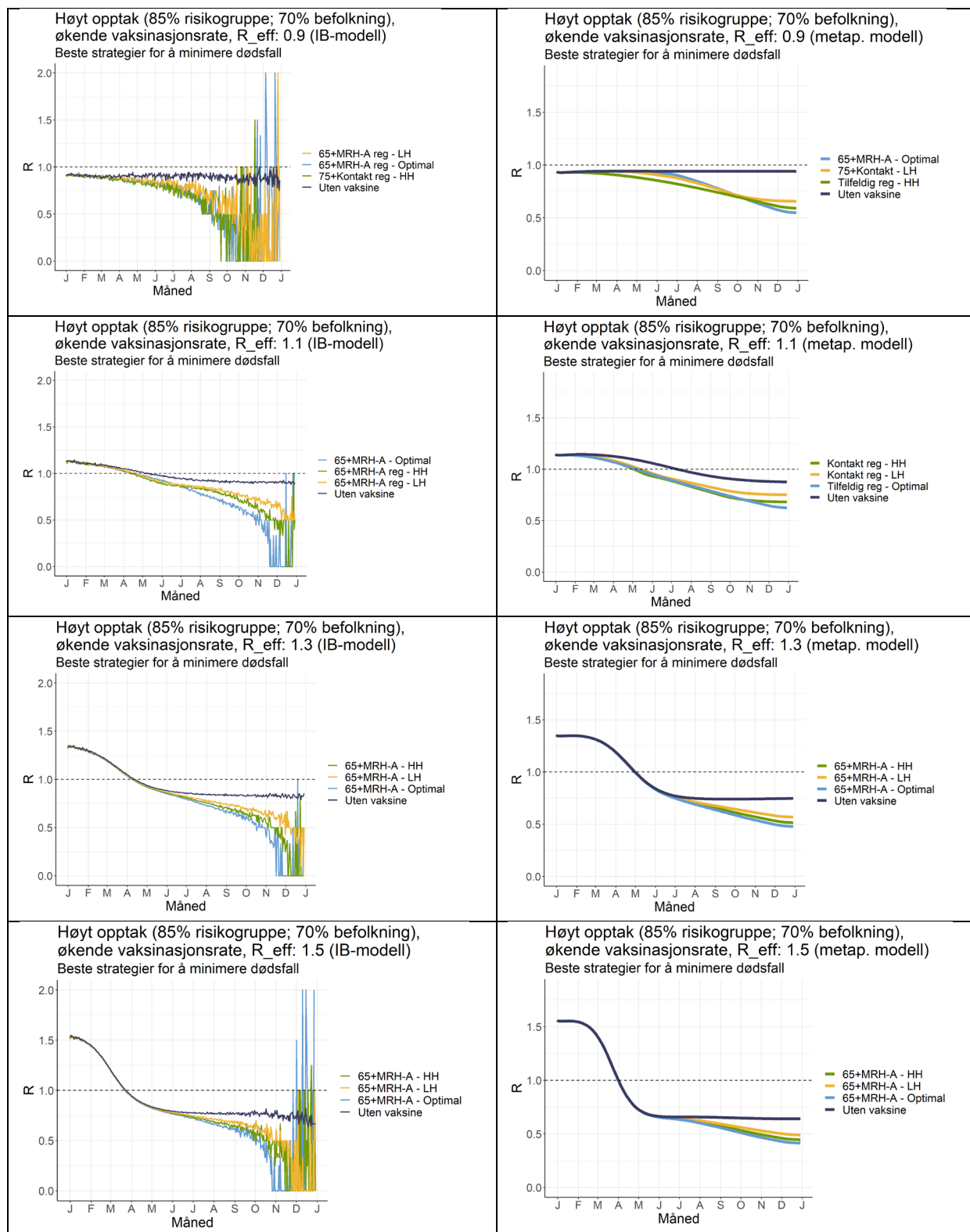
Figur 7: Tidsforløp av epidemien i scenarier med medium opptak og økende vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} , og vaksineprofiler. Øverst vises resultater fra den individbaserte modellen og nederst resultater fra metapopulasjonsmodellen.



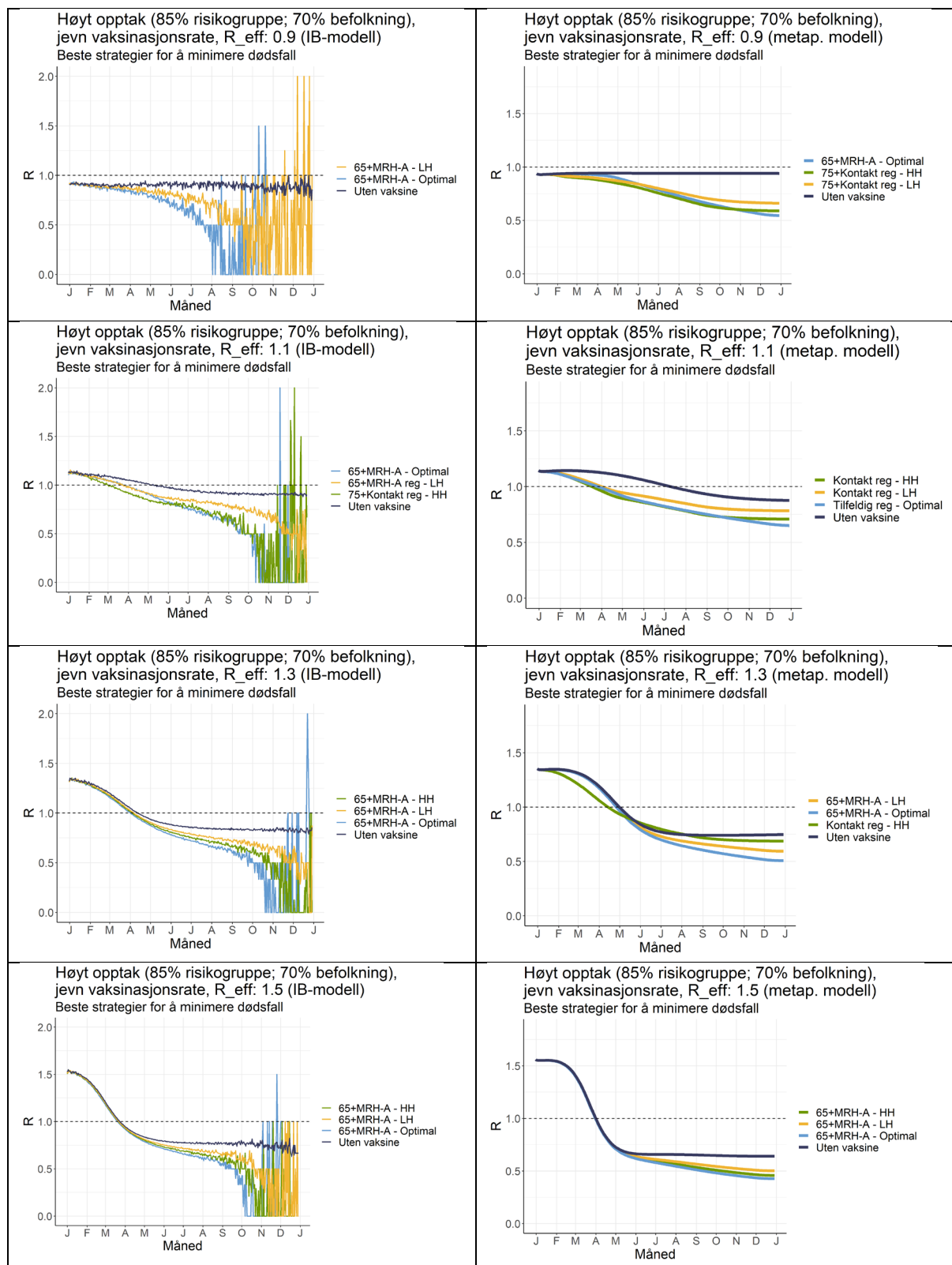
Figur 8: Tidsforløp av epidemien i scenarier med høyt opptak og jevn vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} , og vaksineprofiler. Øverst vises resultater fra den individbaserte modellen og nederst resultater fra metapopulasjonsmodellen



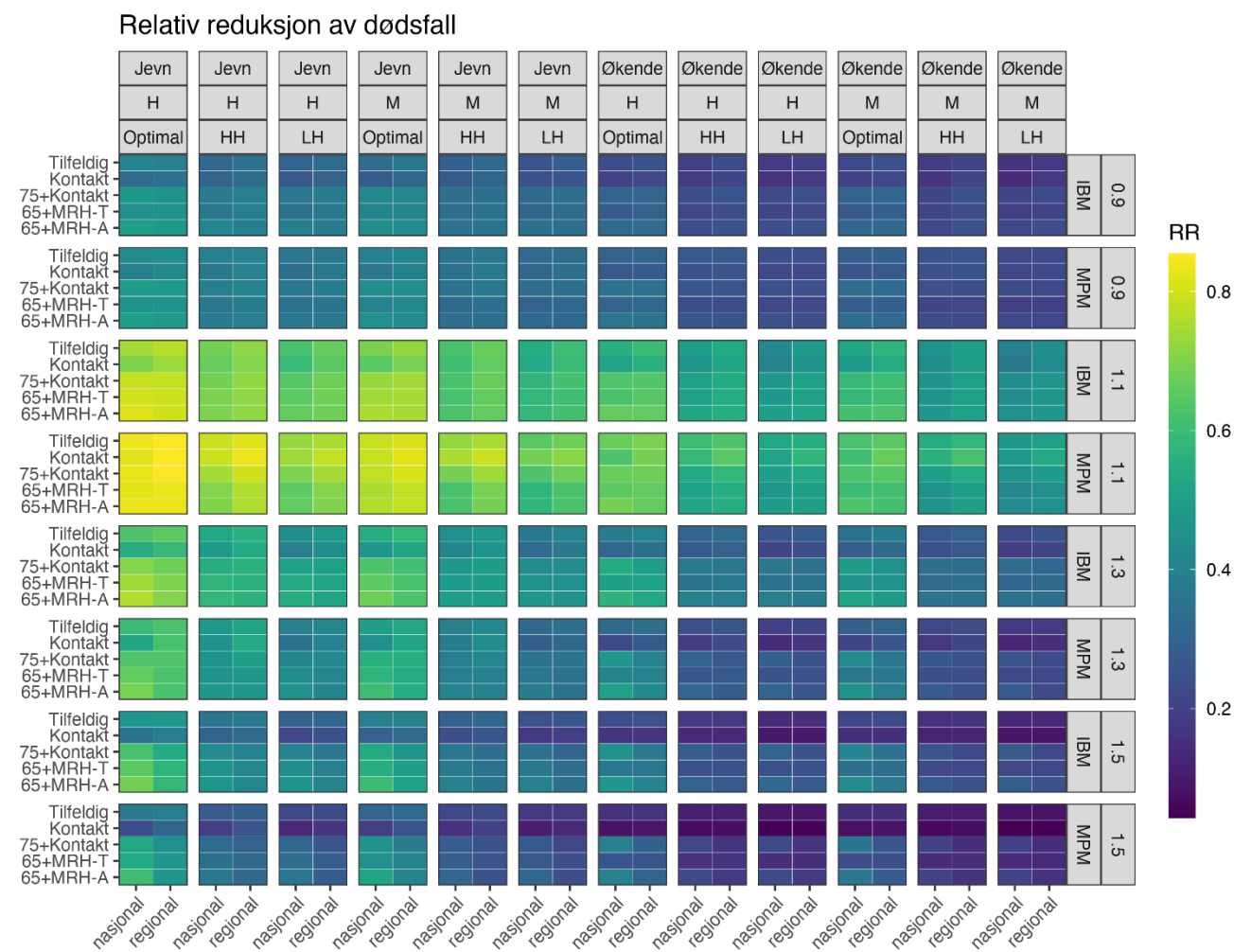
Figur 9: Tidsforløp av epidemien i scenarier med medium opptak og jevn vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} , og vaksineprofiler. Øverst vises resultater fra den individbaserte modellen og nederst resultater fra metapopulasjonsmodellen



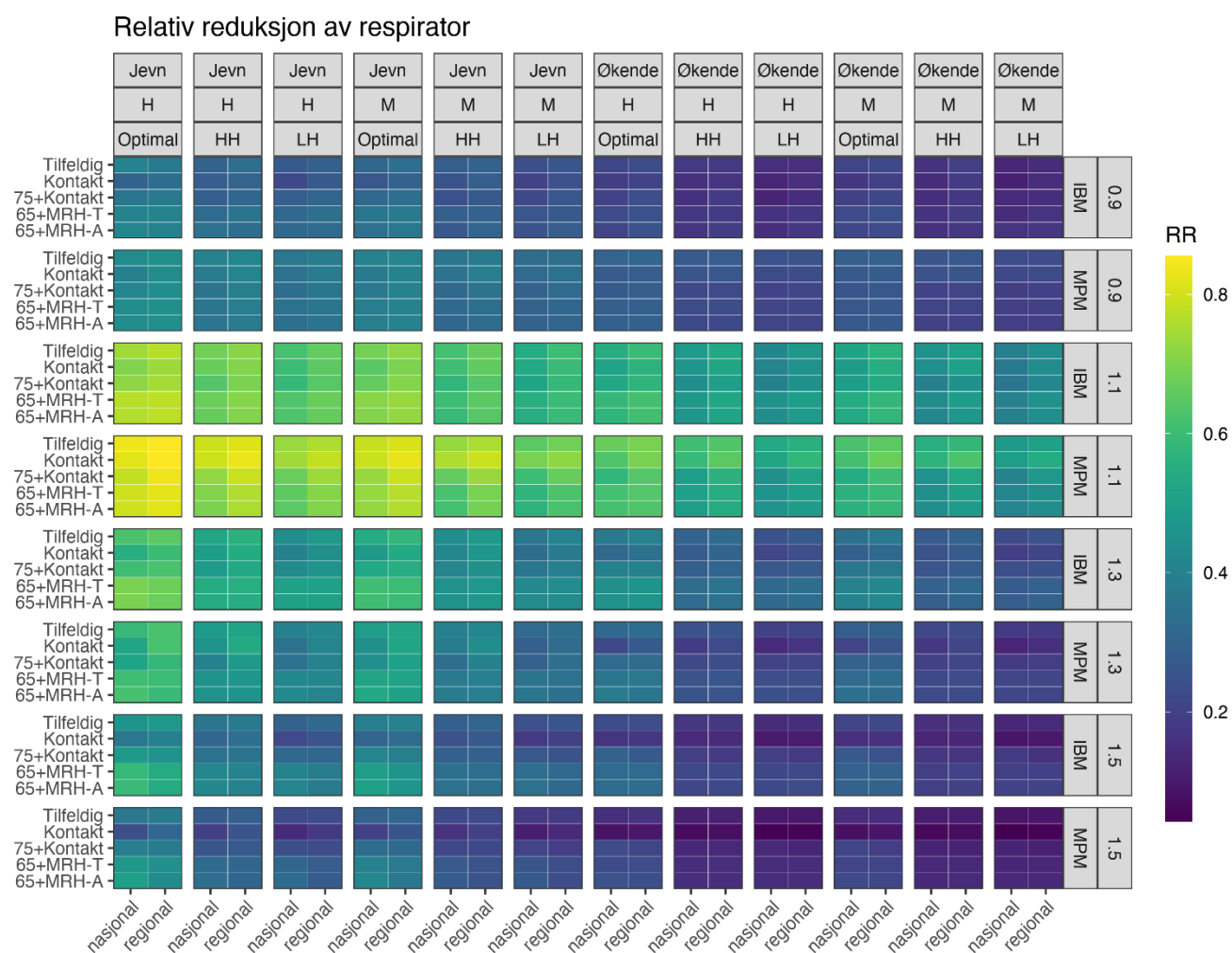
Figur 10: Tidsforløp av det effektive reproduksjonstall epidemien i scenarioer med høyt opptak og økende vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} , og vaksineprofiler. Til venstre vises resultater fra den individbaserte modellen og til høyre resultater fra metapopulasjonsmodellen.



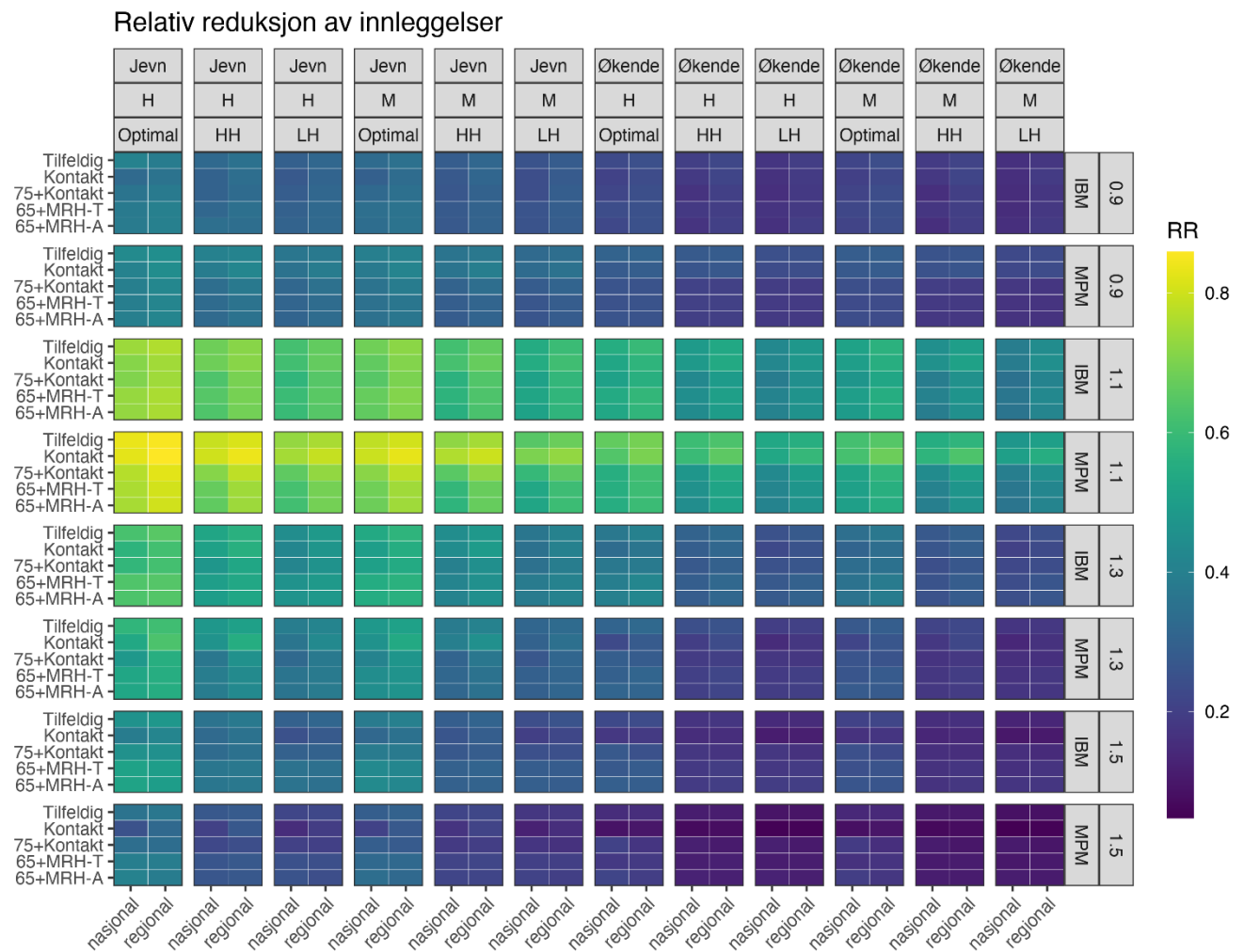
Figur 11: Tidsforløp av det effektive reproduksjonstall epidemien i scenarioer med høyt opptak og jevn vaksinasjonsrate for ulike R_{eff} , og vaksineprofiler. Til venstre vises resultater fra den individbaserte modellen og til høyre resultater fra metapopulasjonsmodellen.



Figur 12: Oversiktsfigur som viser eelativ reduksjon i dødsfall sammenliknet med baseline for alle scenarier og strategier i hovedanalysen.

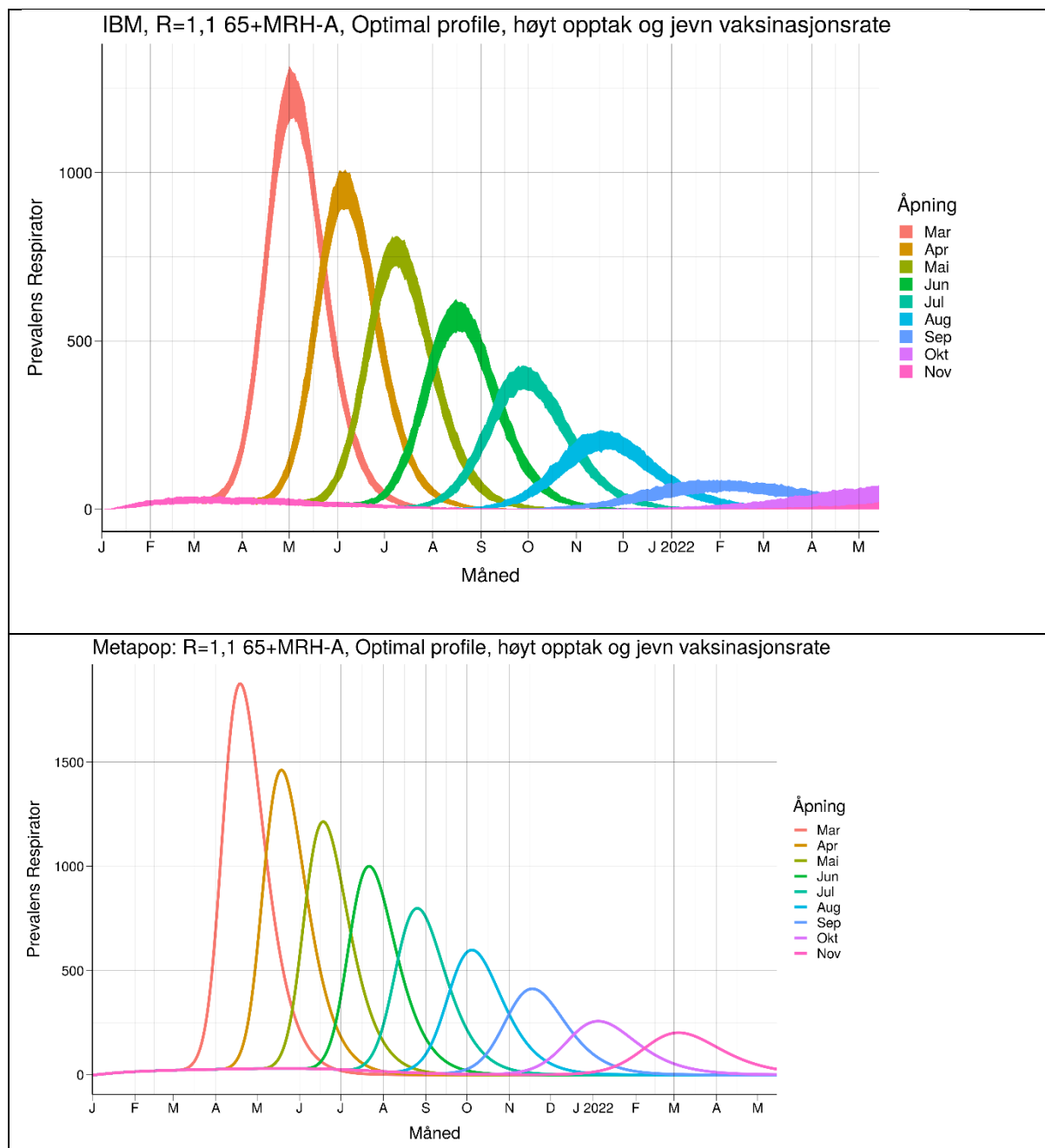


Figur 13: Oversiktsfigur som viser relativ reduksjon i respiratorbehandlinger sammenliknet med baseline for alle scenarier og strategier i hovedanalysen.



Figur 14: Oversiktsfigur som viser relativ reduksjon i sykehusinnleggelser sammenliknet med baseline for alle scenarioer og strategier i hovedanalysen.

Koronavaksinasjonsprogrammet • Anbefalinger og prioriteringer • Folkehelseinstituttet



Figur 16: Effekt av total gjenåpning på antallet av pasienter med behov for respiratorbehandling ved månedsstart mars-november uten smitteverntiltak for scenario $R_{eff}=1.1$, optimal vaksineeffekt, høyt opptak og jevn vaksinasjonsrate. Øverst vises resultater fra den indivibaserte modellen og nederst resultater fra metapopulasjonsmodellen.

Supplerende Tabell: Optimal strategi for alle scenarioer-minimering av dødsfall

The numbers show the percent decrease in cases/hospitalizations/deaths etc.

R	Profile	Adherence	Rate	Prioritization_AB	I_AB M	D_AB M	Prioritization_C OMP	I_CO MP	D_CO MP
0.9	HH	H	dynamic	75+Contact Reg	17.4	26.7	Random Reg	29.7	27.1
0.9	HH	H	static	65+MRH-A	21.5	40.0	75+Contact Reg	38.5	40.6
0.9	HH	L	dynamic	65+MRH-A Reg	12.8	23.3	Contact Reg	29.9	24.3
0.9	HH	L	static	65+MRH-A Reg	20.9	32.0	Contact Reg	41.2	34.5
0.9	HH	M	dynamic	65+MRH-A Reg	14.6	26.3	Random Reg	27.6	25.5
0.9	HH	M	static	65+MRH-A Reg	23.9	36.8	Contact Reg	44.6	37.4
0.9	LH	H	dynamic	65+MRH-A Reg	12.8	26.4	75+Contact	16.4	24.5
0.9	LH	H	static	65+MRH-A	18.6	40.2	75+Contact Reg	34.1	38.0
0.9	LH	L	dynamic	65+MRH-A Reg	11.0	22.4	Contact Reg	26.1	21.1
0.9	LH	L	static	65+MRH-A Reg	18.8	31.5	Contact Reg	36.6	30.6
0.9	LH	M	dynamic	65+MRH-A Reg	12.2	24.8	75+Contact	15.1	22.6
0.9	LH	M	static	65+MRH-A	15.2	35.0	75+Contact Reg	29.7	34.0
0.9	LL	H	dynamic	65+MRH-A Reg	12.4	20.8	Random Reg	25.8	23.2
0.9	LL	H	static	75+Contact Reg	28.2	33.8	Contact Reg	43.7	36.6
0.9	LL	L	dynamic	Contact Reg	20.6	19.3	Contact Reg	26.1	21.1
0.9	LL	L	static	75+Contact Reg	22.4	26.6	Contact Reg	36.6	30.6
0.9	LL	M	dynamic	75+Contact Reg	14.7	20.3	Contact Reg	27.0	21.8
0.9	LL	M	static	65+MRH-A Reg	20.6	29.7	Contact Reg	40.1	33.6
0.9	Optimal	H	dynamic	65+MRH-A Reg	17.2	33.8	65+MRH-A	16.0	35.8
0.9	Optimal	H	static	65+MRH-A	25.5	50.6	65+MRH-A	28.5	49.9
0.9	Optimal	L	dynamic	65+MRH-A Reg	14.8	30.0	75+Contact	19.1	30.0
0.9	Optimal	L	static	65+MRH-A	20.1	39.6	75+Contact Reg	33.8	39.5
0.9	Optimal	M	dynamic	65+MRH-A Reg	17.1	32.9	65+MRH-A	14.4	33.0

0.9	Optimal	M	static	65+MRH-A	22.4	44.7	65+MRH-A	24.4	44.6
1.1	HH	H	dynamic	65+MRH-A Reg	42.0	56.6	Contact Reg	67.6	64.5
1.1	HH	H	static	75+Contact Reg	70.4	73.3	Contact Reg	84.9	83.1
1.1	HH	L	dynamic	Random Reg	48.6	50.1	Contact Reg	61.6	58.7
1.1	HH	L	static	Contact Reg	67.4	63.1	Contact Reg	75.2	73.5
1.1	HH	M	dynamic	65+MRH-A Reg	38.5	52.7	Contact Reg	65.0	61.9
1.1	HH	M	static	Random Reg	66.8	68.1	Contact Reg	80.5	78.8
1.1	LH	H	dynamic	65+MRH-A Reg	36.0	53.8	Contact Reg	60.7	57.3
1.1	LH	H	static	65+MRH-A Reg	56.8	69.3	Contact Reg	79.5	77.7
1.1	LH	L	dynamic	75+Contact Reg	37.8	45.4	Contact Reg	52.0	49.4
1.1	LH	L	static	75+Contact Reg	51.8	56.9	Contact Reg	65.1	64.1
1.1	LH	M	dynamic	65+MRH-A Reg	32.4	49.6	Contact Reg	56.4	53.4
1.1	LH	M	static	75+Contact Reg	57.4	63.2	Contact Reg	72.8	71.1
1.1	LL	H	dynamic	Contact Reg	53.2	48.1	Contact Reg	60.7	57.2
1.1	LL	H	static	Contact Reg	70.7	66.2	Contact Reg	79.5	77.5
1.1	LL	L	dynamic	Contact Reg	47.2	42.7	Contact Reg	52.0	49.2
1.1	LL	L	static	Contact Reg	59.5	55.5	Contact Reg	65.1	63.5
1.1	LL	M	dynamic	Contact Reg	50.4	45.6	Contact Reg	56.4	53.3
1.1	LL	M	static	Contact Reg	64.9	60.5	Contact Reg	72.8	70.8
1.1	Optimal	H	dynamic	65+MRH-A	38.7	67.7	Random Reg	67.0	69.3
1.1	Optimal	H	static	65+MRH-A	60.0	82.2	Random Reg	84.0	85.4
1.1	Optimal	L	dynamic	65+MRH-A Reg	43.3	59.9	Contact Reg	66.6	64.2
1.1	Optimal	L	static	65+MRH-A Reg	58.8	70.8	Contact Reg	79.8	78.2
1.1	Optimal	M	dynamic	65+MRH-A Reg	44.2	64.1	Contact Reg	69.2	66.7
1.1	Optimal	M	static	65+MRH-A	53.0	76.5	Contact Reg	84.0	82.3

1.3	HH	H	dynamic	65+MRH-A	14.4	39.6	65+MRH-A	6.7	30.9
1.3	HH	H	static	65+MRH-A	33.2	57.9	Contact Reg	57.2	53.3
1.3	HH	L	dynamic	65+MRH-A Reg	16.3	31.1	65+MRH-A	5.4	24.2
1.3	HH	L	static	65+MRH-A Reg	30.4	42.2	Contact Reg	38.3	35.1
1.3	HH	M	dynamic	65+MRH-A	12.3	35.4	65+MRH-A	5.7	27.7
1.3	HH	M	static	65+MRH-A	25.7	49.7	Contact Reg	46.8	43.4
1.3	LH	H	dynamic	65+MRH-A	10.6	39.2	65+MRH-A	4.7	30.4
1.3	LH	H	static	65+MRH-A	25.4	54.9	65+MRH-A	14.7	44.8
1.3	LH	L	dynamic	65+MRH-A	8.3	30.3	65+MRH-A	3.8	23.6
1.3	LH	L	static	65+MRH-A	16.0	39.3	65+MRH-A	8.8	31.4
1.3	LH	M	dynamic	65+MRH-A	8.9	34.9	65+MRH-A	4.0	27.2
1.3	LH	M	static	65+MRH-A	19.1	47.0	65+MRH-A	10.7	38.1
1.3	LL	H	dynamic	65+MRH-A Reg	14.6	27.5	65+MRH-A	4.7	19.8
1.3	LL	H	static	75+Contact Reg	43.1	44.4	Contact Reg	43.7	39.9
1.3	LL	L	dynamic	65+MRH-A Reg	11.9	21.6	65+MRH-A	3.8	15.5
1.3	LL	L	static	75+Contact Reg	29.3	31.2	Contact Reg	27.6	24.9
1.3	LL	M	dynamic	65+MRH-A Reg	12.5	24.5	65+MRH-A	4.0	17.6
1.3	LL	M	static	75+Contact Reg	35.0	37.2	Contact Reg	34.4	31.4
1.3	Opti mal	H	dynamic	65+MRH-A	18.8	57.0	65+MRH-A	9.4	50.8
1.3	Opti mal	H	static	65+MRH-A	40.7	75.9	65+MRH-A	25.6	68.8
1.3	Opti mal	L	dynamic	65+MRH-A	15.6	46.2	65+MRH-A	7.7	39.8
1.3	Opti mal	L	static	65+MRH-A	28.2	58.5	65+MRH-A	16.3	50.5
1.3	Opti mal	M	dynamic	65+MRH-A	16.4	52.0	65+MRH-A	8.2	45.9
1.3	Opti mal	M	static	65+MRH-A	32.6	67.7	65+MRH-A	19.4	60.3
1.5	HH	H	dynamic	65+MRH-A	6.4	29.8	65+MRH-A	2.8	22.1
1.5	HH	H	static	65+MRH-A	18.7	46.9	65+MRH-A	9.4	36.7

1.5	HH	L	dynamic	65+MRH-A	5.3	23.3	65+MRH-A	2.4	17.7
1.5	HH	L	static	65+MRH-A	11.4	32.4	65+MRH-A	5.7	25.3
1.5	HH	M	dynamic	65+MRH-A	5.6	26.6	65+MRH-A	2.5	20.1
1.5	HH	M	static	65+MRH-A	13.7	39.4	65+MRH-A	7.0	31.0
1.5	LH	H	dynamic	65+MRH-A	4.5	31.5	65+MRH-A	1.8	22.4
1.5	LH	H	static	65+MRH-A	13.3	46.3	65+MRH-A	6.5	36.2
1.5	LH	L	dynamic	65+MRH-A	3.6	24.5	65+MRH-A	1.6	17.9
1.5	LH	L	static	65+MRH-A	7.9	32.1	65+MRH-A	3.9	25.0
1.5	LH	M	dynamic	65+MRH-A	3.7	28.1	65+MRH-A	1.6	20.4
1.5	LH	M	static	65+MRH-A	9.5	39.3	65+MRH-A	4.7	30.7
1.5	LL	H	dynamic	65+MRH-A	4.4	19.3	65+MRH-A	1.8	13.4
1.5	LL	H	static	65+MRH-A	13.3	31.7	65+MRH-A	6.5	23.5
1.5	LL	L	dynamic	65+MRH-A	3.7	15.2	65+MRH-A	1.6	10.8
1.5	LL	L	static	65+MRH-A	7.9	21.3	65+MRH-A	3.9	16.0
1.5	LL	M	dynamic	65+MRH-A	3.8	17.0	65+MRH-A	1.6	12.1
1.5	LL	M	static	65+MRH-A	9.6	26.2	65+MRH-A	4.7	19.6
1.5	Opti mal	H	dynamic	65+MRH-A	9.3	47.2	65+MRH-A	4.5	40.0
1.5	Opti mal	H	static	65+MRH-A	25.1	68.3	65+MRH-A	13.3	59.9
1.5	Opti mal	L	dynamic	65+MRH-A	7.9	38.0	65+MRH-A	3.9	31.9
1.5	Opti mal	L	static	65+MRH-A	15.9	49.8	65+MRH-A	8.4	42.6
1.5	Opti mal	M	dynamic	65+MRH-A	8.2	42.9	65+MRH-A	4.1	36.5
1.5	Opti mal	M	static	65+MRH-A	19.0	59.6	65+MRH-A	10.1	51.8

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2020
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no