

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET
Statsbudsjettet 2020 - tillegg nr. 22 om
vaksinasjon

20.01.2021



Oppdragstekst

I lys av kjente og mulige fremtidige mutasjoner av SARS-Cov-viruset ønskes det en vurdering av slike endringer i viruset sett opp mot valg av vaksiner og effekt av disse, samt en helhetlig vurdering av vaksineberedskap mot SARS-Cov-2 viruset.

Beskrive risiko og sårbarheter ved dagens strategi/valg av vaksiner, herunder

- a. Risiko for mutasjoner som reduserer effekt av vaksine / risiko for fremvekst av virusvarianter som ikke dekkes av vaksinen*
- b. Produsentenes eventuelle planer om å undersøke effekt av vaksiner opp mot endringer i virus, samt om de kan implementere endringer i produksjonslinjen (og hvor raskt dette kan skje)*
- c. Eventuelt andre sårbarheter ved dagens innkjøpsstrategi/valg av vaksinekandidater*
- d. Om beredskapsvevnen som ligger i den nye teknologien med mRNA-vaksiner samt vaksiner i utvikling er tilstrekkelig til å håndtere fremtidige behov for vaksiner mot SARS-Cov-2.*
- e. Forslag til tiltak på nasjonalt og EU-nivå som kan iverksettes for å redusere risiko beskrevet over*

Helse- og omsorgsdepartementet ber om at Statens Legemiddelverk involveres i oppdraget og at Helsedirektoratet holdes informert om arbeidet.

Frist for oppdraget: i løpet av 20. januar 2021

Kontaktperson HOD: Tone Brox Eilertsen.

Sammendrag

- Det foreligger risiko for virusmutasjoner som kan medføre redusert vaksineeffekt.
- Nye virusvarianter med mange mutasjoner i S-proteinet, blant annet den engelske og sør-afrikanske, ser ut til å være mer smittsomme. Begge varianter er påvist i Norge og det er stor risiko for at disse vil kunne dominere smittespredningen på sikt.
- Majoriteten av covid-19 vaksinene er basert på S-proteinet. Mutasjoner i dette proteinet øker risikoen for redusert vaksineeffekt.
- Risiko for redusert vaksineeffekt mot den engelske virusvarianten vurderes som lav, mens risiko for redusert effekt mot den sør-afrikanske varianten regnes som noe høyere.
- Pågående forskningsarbeid og evaluering av vaksinasjonsprogrammene i land som har startet med vaksinasjon vil snarlig kunne gi mer informasjon om eventuelle endringer i vaksineeffekt mot nye virusvarianter.
- Vaksiner basert på mRNA, DNA og virusvektor baserte vaksiner kan raskt justeres i produksjonslinjen for å dekke nye virusvarianter. Nye retningslinjer for hvordan slike endringer skal godkjennes må imidlertid utarbeides av regulatoriske myndigheter.
- Utvikling og bruk av nye vaksinekonsepter som dekker fremtidige endringer i viruset vil være viktig på sikt.
- Internasjonalt samarbeid vil være viktig for å vurdere innvirkning av nye virusvarianter på vaksinasjonsprogram og smitteverntiltak.
- Norge bør være en pådriver i både EU- og WHO-samarbeidet for å få til internasjonale løsninger for overvåking av og varsling om virusvarianter av betydning for effekt av vaksinasjon, og for avtaler og regelverk om endringer av vaksinene.

a. Risiko for fremvekst av virusvarianter som reduserer effekt av koronavaksiner

Mutasjoner i SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 er et RNA-virus som koder for blant annet fire strukturelle proteiner; spike (S) protein, envelope (E) protein, membran (M) protein og nukleokapsid (N) protein. I likhet med andre koronavirus muterer SARS-CoV-2 over tid og danner ulike virusvarianter. Siden SARS-CoV-2 trolig har sirkulert i mennesker i bare litt over ett år, er det naturlig at viruset endrer seg for å tilpasse seg best mulig mennesker. De fleste mutasjonene endrer ikke virusets egenskaper, men mutasjoner som gjør viruset mer tilpasningsdyktig, vil få et fortrinn og dermed kunne bli dominerende. Dominans kan også skje mer tilfeldig uavhengig av virusmutasjoner. Hittil har sirkulerende SARS-CoV-2 vist seg å mutere mindre enn f.eks influensavirus (som har dobbelt så høy mutasjonsrate), og tilegner seg i gjennomsnitt 1-2 mutasjoner per måned (1).

Det er en særlig bekymring for virusmutasjoner som oppstår i S-proteinet, og spesielt i det reseptorbindende området (RBD). RBD er den delen av S-proteinet som binder seg til ACE2-reseptoren som viruset bruker for å komme seg inn i celler i kroppen. Endringer her som fører til økt binding til reseptoren kan gjøre viruset mer smittomt. I tillegg vil endringer i de områdene av virusproteinene som gjenkjennes av immunsystemet (epitoper) være avgjørende for om viruset kan unnslippe immunitet fra tidligere infeksjon eller vaksinasjon. Nøytraliserende antistoffer (som hindrer viruset i å komme inn i celler i kroppen) er hovedsakelig rettet mot S-proteinet. De fleste nøytraliserende antistoffer så langt identifisert er rettet mot RBD. Men det er også identifisert såkalte 'supertargets' for virusnøytralisering i N-terminalt område av S-proteinet (2). Vi vet ennå for lite om hva som skal til for at SARS-CoV-2 skal unnslippe immunitet, eller hvilke epitoper som er essensielle for å gi immunitet.

En rekke studier har identifisert virusmutasjoner som unngår monoklonale antistoffer som har spike-proteinet som mål (3-8). Det er imidlertid uklart hvordan mutasjoner som unngår disse monoklonale antistoffene affiserer den polyklonale antistoffresponser som utløses av naturlig infeksjon eller vaksinasjon. Det finnes noen studier som identifiserer virusmutasjoner som har betydning for nøytralisering med polyklonale humane sera. Enkeltmutasjoner i det reseptorbindende området (RBD) eller i det N-terminale området kan redusere virusnøytralisering med polyklonale sera, av og til med en faktor på 10.

Flere studier har pekt på noen epitoper innen RBD der nøytraliserende antistoffer har størst effekt, spesielt pekes det på E484, men også mutasjoner i nærliggende deler kan ha betydning for antistoffrespons ved naturlig infeksjon og ved vaksinerings.

Engelsk virusvariant

I desember 2020 ble det varslet om en ny virusvariant kalt VOC 202012/01 (eller 20B/501Y.V1; B1.1.7) i Sørøst-England. Denne virusvarianten er rapportert å være mer smittsom og har nå spredt seg til hele Storbritannia og utkonkurrert andre genetiske varianter flere steder. Virusvarianten ser ikke ut til å gi mer alvorlig sykdomsforløp.

VOC 202012/01 er nå påvist i en rekke land. I Danmark tyder modelleringer på at varianten kan komme til å dominere der i løpet av februar/mars, og i Irland er det høy forekomst av denne varianten. Det er uklart hvordan varianten har oppstått, men den har for mange endringer i virusgenomet til at den er oppstått gjennom vanlig virusdrift. Det er mer sannsynlig at denne har vært en tur innom en mellomvert i et dyr før den har kommet tilbake til menneske igjen, eller at den har oppstått i en langtidssyk immunosupprimert pasient. Varianten har tilegnet seg flere mutasjoner enn observert for andre varianter (totalt 17 mutasjoner) (9). Én av mutasjonene, N501Y, er i RBD og er assosiert med økt binding til ACE2-reseptoren. I tillegg har varianten en rekke andre endringer som vi ikke helt vet betydningen av. Varianten er så langt påvist hos 33 individer i Norge og alle er relatert til importsmitte fra Storbritannia. Den er så langt ikke påvist i noen av de generelle overvåkingsprøvene i Norge.

Sørafrikansk virusvariant

En ny virusvariant kalt 501Y.V2, også med tegn på økt smittsomhet, er nå blitt den dominerende i Sør-Afrika. Denne varianten har langt flere endringer enn den engelske varianten; hele 40 endringer hvorav tre endringer i det RBD i S-proteinet. En av disse endringene, N501Y, er felles for varianten fra Sør-Afrika og Storbritannia. Sør-Afrika har en alvorlig økende epidemi, og det spekuleres i om den økende graden av immunitet i befolkningen etter gjennomgått sykdom kan ha gitt den nye virusvarianten et fortrinn framfor den opprinnelige virusvarianten fra Wuhan (villtypeviruset) og at det er årsaken til den raskt økende epidemien der. Men varianten ser ut til å gi høyere virusmengde i luftveiene og høyere smittsomhet enn villtypen av viruset, som også er med på å forklare selektiv framvekst av denne varianten. Varianten er nå påvist i en rekke europeiske land, men bare i små antall. I Norge har vi undersøkt virus fra seks reisende fra Sør-Afrika, og varianten ble påvist hos én av dem.

Andre virusvarianter påvist i Norge

Virus fra utbruddet knyttet til turistbussen fra Rogaland i slutten av september 2020 hadde en endring (S477N) i det reseptorbindende setet. Varianten så ut til å være mer smittsom enn villtypen, basert omstendigheter rundt utbruddet. Det er sett flere tilfeller av virus med samme mutasjon ellers i Europa og det forekommer i større antall spesielt i Frankrike nå, men i Norge er den kun sett i enkelttilfeller før mutasjonen nå i januar dukket opp igjen i et utbrudd på sykehuset i Drammen.

Dette er ikke samme virus om på turistbussen, men er i samme genetiske undergruppe og har samme mutasjon (S477N) i RBD. Utbruddet regnes så langt å være under kontroll.

Utbruddet i Trondheim i oktober 2020 knyttet til utesteder var forårsaket av virus med vesentlige endringer i S-proteinet. Denne virusvarianten ble også funnet i utbruddene i Hyllestad, Rana og i Oslo i november og i Nordland i november/desember. Det antas at de forskjellige utbruddene skyldes separate importører fra Øst-Europa og har ellers ingen tilknytning til hverandre da det er for store genetiske forskjeller mellom virusstammene ellers i arvestoffet. Dette viruset har en del likhetstrekk med virusvarianten fra UK; delelesjon (tap) av to aminosyrer i S-proteinet samt en endring i RBD(N439K). Samtlige utbrudd i Norge med denne varianten har man fått under kontroll.

I tillegg til virusvarianter med endringer i veldefinerte reseptorbindende seter har vi også varianter med endringer som vi i dag ikke helt vet betydningen av. De virus som har spredt seg mest og gitt utbrudd flere steder seneste tid har endringer som ikke direkte er i det reseptorbindende området, men som er i det N-terminale området og vi undersøker nærmere om dette kan ha betydning for antistoffgjennkjennelse eller struktur og funksjon av viruset.

Andre virusvarianter ikke påvist i Norge

Det må forventes at det fortløpende kommer rapporter om nye varianter. Nylig ble det rapportert om funn av den "brasilianske" varianten i Japan. Denne varianten er også rapportert å ha økt smittsomhet, og er dominerende i flere regioner i Brasil. Det er kun et fåtall land som helgenomsekvenserer virus for overvåkingsformål og enda færre som deler tidsriktige sekvenser for bruk til overvåking. Et fåtall land står for mesteparten av de sekvenser som danner grunnlag for overvåkingen. Norge er ett av de land som sekvenserer en større andel av de positive prøvene (tredjeplass i Europa) og som tidsriktig deler sekvenser internasjonalt (10). Vi må regne med at det er potensielle risiko varianter som sirkulerer i land som ikke har en fullgod overvåking av virus og at disse kan være en like stor trussel for spredning i Norge som de hittil kjente varianter. De generelle smitteverntiltakene må derfor være gode og importsmitte må holdes under kontroll.

Covid-19 vaksiner og effekt mot nye virusvarianter

De fleste koronavaksinene som er godkjent eller under utvikling, skal stimulere immunresponsen mot virusets S-protein fordi tidligere studier av andre koronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV) og studier av rekonvalesenssera fra covid-19-pasienter tilsier at antistoffer og cellulære immunresponser (T-celler) mot S-proteinet er beskyttende. Vaksinene som EU har signert avtaler for innkjøp av til medlemslandene, og som er mest aktuelle for Norge, er alle utelukkende basert på S-proteinet. Av andre koronavaksiner som er under utvikling, er det foreløpig kun inaktiverede vaksiner og levende, svekkede vaksiner som bruker hele viruset og dermed inkluderer flere proteiner.

Vaksinene fra BioNTech/Pfizer, Moderna og AstraZeneca er vist å indusere beskyttende antistoffer dvs. at de kan uskadeliggjøre viruset ved å binde seg til RBD og andre deler av S-proteinet slik at det hindrer viruset i å binde seg til og smitte kroppsceller. Dette kalles for virusnøytralisering og antas å spille en sentral rolle i forsvaret mot SARS-CoV-2. Ikke-nøytraliserende antistoffer kan også bidra til beskyttelsen. I tillegg induserer vaksinene cellemedierte immunresponser (T-celler) mot S-proteinet, og også disse antas å være viktig for beskyttelse.

De tre nevnte koronavaksinene er alle basert på S-proteinet fra den opprinnelige Wuhan-stammen av viruset (villtypen). Vaksiner induserer polyklonale antistoffer, dvs. at det dannes mange ulike antistoffer som bindes til ulike deler av S-proteinet. Små endringer i virusets S-protein vil ikke

nødvendigvis påvirke vaksinenes effekt negativt, men dersom det oppstår mange endringer i flere viktige områder, vil effekten kunne reduseres bl.a. ved redusert antistoffbinding til viruset.

Siden vaksineeffekt er knyttet til dannelsen av nøytraliserende antistoffer mot S-proteinet, er mutasjoner i S-proteinet og spesielt i RBD særlig bekymringsfullt da dette vil kunne tenkes å føre til en redusert effekt av vaksinene ved at de nøytraliserende antistoffene ikke lenger binder seg like effektivt til viruset slik at virusnøytraliseringen blir dårligere. Slike endringer er vist både i de "norske", engelske og sørafrikanske virusvariantene. Også andre endringer som visse delesjoner i S-proteinet som er funnet i ulike genetiske undergrupper rundt omkring i verden som ikke nødvendigvis gir viruset en fordel eller påvirker smittsomheten til viruset vesentlig, kan tenkes å ha innvirkning på antistoffgjennkjennelse.

Vaksinene induserer også immunceller (T-celler) som er polyklonale. T-celler gjenkjenner ofte andre deler av proteinet enn det antistoffer gjør. Vanligvis er dette deler som ikke er eksponert på overflaten av proteinet og som dermed er mindre utsatt for mutasjoner. Dette gjør T-celle-responsen mindre sårbar for mutasjoner. Dette vil si at selv om antistoffene indusert etter vaksinasjon ikke er like gode til å nøytralisere nye virusvarianter pga. vesentlige endringer i RBD, vil vaksinen likevel kunne beskytte mot alvorlig sykdomsforløp fordi T-cellene som er dannet etter vaksinasjon også vil kjenne igjen de nye virusvariantene.

Vurdering

Det er stor risiko for at den engelske og sørafrikanske virusvarianten, som er langt mer smittsom enn den opprinnelige varianten, før eller senere vil spre seg til og få fotfeste i Norge.

Det er større risiko for at den sørafrikanske virusvarianten kan gi redusert vaksineeffekt enn for den engelske. I tillegg har disse virusvariantene en rekke andre endringer i arvematerialet som vi ikke helt kjenner betydningen av. Det kan heller ikke utelukkes at andre virusvarianter med økt smittsomhet tilsvarende de som ble observert i turistbuss- og Trondheimsvarianten, kan få et overtak og spre seg, selv om vi i Norge med god smitteoppsporing har klart å hindre en større spredning av disse så langt.

Mangelen på vaksiner på verdensbasis og manglende ressurser til å bekjempe epidemien i store deler av verden, sannsynliggjør at nye virusvarianter der vaksinene har redusert effekt vil kunne oppstå i lang tid fremover. Disse virusvariantene vil også kunne spre seg til Norge. I tillegg vil innføring av vaksiner føre til en stadig økende grad av immunitet i befolkningen, noe som kan gi økt seleksjonspress på viruset og dermed føre til at viruset endrer seg ytterligere for å unnslipe immunsystemet. Til slutt kan endringene bli så store at viruset drifter bort fra genkoden i vaksinen (antigendrifting) tilsvarende det vi ser for influensaviruset. Sannsynligheten for at vaksinen blir helt virkningsløs, er liten. Selv om nye virusvarianter skulle unnslipe vaksineinduserte nøytraliserende antistoffer, vil T-celle-immuniteten likevel kunne beskytte noe mot alvorlig sykdom.

Vi vurderer at det er lav sannsynlighet for at covid-19-vaksinasjon gir vesentlig lavere immunitet mot den engelske varianten. Risikoen er noe høyere for den sørafrikanske varianten. Dersom vaksinen viser seg å ha vesentlig lavere effekt mot disse og nyere varianter, vil det ha stor konsekvens i Norge.

b. Planer for å undersøke effekt av covid-19 vaksinene opp mot nye varianter av SARS-CoV-2

Laboratorieanalyser av vaksineeffekt

Overvåking av mutasjoner i viruset følges tett av vaksineprodusentene, regulatoriske myndigheter (EMA og FDA), nasjonale myndigheter samt WHO (11). Overvåkingen gjøres ved å sekvensere virusene for bestemmelse av type mutasjoner. Slik kartlegging foregår i flere land på et utvalg av prøver fra personer hvor SARS-CoV-2 er påvist. Det er viktig at vaksinesviktilfeller rutinemessig følges opp med undersøkelse av pasientenes virus for å avdekke mulige virusvarianter som unnslipper immunitet etter vaksinasjon. Dette vil også FHI følge opp i Norge.

Grad av kryssbeskyttelse mot nye virusvarianter som oppdages gjennom overvåkingen kan undersøkes ved å se om nøytraliserende antistoffer fra vaksinerte hindrer infeksjon med de ulike variantene i cellekultur. Forut for godkjenning av Comirnaty i EU har BioNTech/Pfizer undersøkt 16 konstruerte varianter av SARS-CoV-2 med enkeltmutasjoner (12). Antistoffer fra vaksinerte personer nøytraliserte disse variantene på lik linje med villtypen. Produsenten har nylig også vist tilsvarende resultater for den konstruerte varianten med mutasjonen som er felles for variantene fra Storbritannia og Sør-Afrika (N501Y-mutasjonen) (13). Flere tilsvarende studier, forhåpentligvis med varianter med alle de aktuelle mutasjonene og delesjonene, vil komme etter hvert (14). Moderna og AstraZeneca er i gang med tilsvarende undersøkelser (15;16).

Tilsvarende studier som undersøker kryssbeskyttelse gjøres også av britiske myndigheter (17). Antistoffer fra personer som enten har gjennomgått covid-19 eller som har vært vaksinert med covid-19 vaksine, undersøkes for evne til å nøytralisere sirkulerende virusvarianter. Resultatene fra disse forsøkene vil trolig foreligge i første kvartal 2021. En fersk studie fra University of Cambridge, som vil publiseres om få dager, har vist noe reduserte nivåer av nøytraliserende antistoffer for den engelske varianten, men endringen er liten slik at vaksinen mest sannsynlig vil være effektiv også mot denne varianten (18;19). En annen studie fra University of Washington viser tegn til at antistoffene i vesentlig grad har redusert evne til nøytralisering av virusvarianter med en spesiell mutasjon i RBD som er sett i de sør-afrikanske og brasilianske variantene (20). En ny studie fra Rockefeller University har studert antistoffresponsen etter vaksinasjon med mRNA vaksinene fra Moderna og BioNTech/Pfizer og finner at mutasjoner i RBD tilsvarende de som finnes i den engelske, sør-afrikanske og brasilianske virusvarianten reduserer den nøytraliserende evnen til antistoffene (21).

Universitetet i California, San Diego, har nylig studert T-celle-responser mot den engelske virusvarianten og fant at de delene av S-proteinet som T-cellene gjenkjenner i den opprinnelige Wuhan-virusstammen, i all hovedsak er intakt i den nye varianten og at det er lite sannsynlig at T-cellene induert etter vaksinasjon vil ha redusert effekt (15). I tillegg planlegger vaksineprodusentene dyreforsøk der de tester graden av beskyttelse mot ulike virusvarianter blant vaksinerte dyr (22).

Vaksineeffekt fra kliniske studier og vaksinasjonsprogram

Flere produsenter har pågående fase 3-studier i ulike land hvor det har eller vil dukke opp nye varianter av koronaviruset. Disse studiene vil kunne bidra med informasjon om vaksinenes evne til å beskytte mot nye varianter.

Mange land har startet med vaksinasjon mot covid-19. Disse landene vil kunne bidra med viktig informasjon om vaksinenes effekt mot ulike sirkulerende virusvarianter, i tillegg til å bidra med kunnskap om varighet av beskyttelse, behov for oppfriskningsdoser og bidra til å identifisere et korrelat

til beskyttelse (23). EMA samarbeider med ECDC og medlemsstater for å identifisere nettverk i Europa som kan fullføre slike effektivitetsstudier. Videre kommer Kommisjonen til å sette opp et felles rapporteringsrammeverk for å monitorere effektivitet basert på de ulike nasjonale vaksinestrategier.

Forekomst av reinfeksjon

Flere land følger med på om antall reinfeksjoner øker eller om det oppstår tilfeller av mistenkt vaksinesvikt, som tegn på at nye virusvarianter unnslipper immunitet opparbeidet etter henholdsvis sykdom eller vaksinasjon.

I Norge følger det nasjonale referanselaboratoriet ved FHI opp mistenkte reinfeksjoner med helgenomsekvensering av første og andre prøve hvis mulig. I Norge har vi ikke hatt virus som har sirkulert over lengre tid. Nye utbrudd har oppstått gjennom nye introduksjoner i Norge. Vi har derfor en jevnlig utskifting av virus som gjør det mulig å kunne skille virus fra infeksjoner som har oppstått med flere måneders mellomrom. Så langt er det identifisert i overkant av 30 potensielle reinfeksjoner etter 3 måneder og rundt 15 etter 6 måneder (uoffisielle tall). Disse følges opp og skal undersøkes nærmere med helgenomsekvensering. Så langt er to tilfeller av reinfeksjoner etter 6 måneder bekreftet.

Det er hittil rapportert om et begrenset antall tilfeller globalt av reinfeksjon med covid-19. I hvilken grad personer som tidligere har hatt covid-19 likevel kan være asymptomatiske bærere av SARS-CoV-2 og så smitte videre er foreløpig ikke godt kartlagt. Her er det behov for data fra flere studier.

Ifølge en ny studie fra Storbritannia er det lav forekomst av reinfeksjon, selv om den nye virusvarianten med multiple mutasjoner har dominert det epidemiologiske bildet i landet de siste månedene. Dette tyder på at immunitet etter gjennomgått sykdom med en variant sannsynligvis gir beskyttelse mot nye varianter. Immunresponsen etter gjennomgått sykdom vil være bredere, dvs. rettet mot flere deler av viruset, enn den ved vaksinasjon. Siden beskyttende antistoffer mot S-proteinet ser ut til å være en viktig faktor i immunitet mot SARS-CoV-2, tyder denne lave risikoen for reinfeksjon på at beskyttende antistoffer etter vaksinasjon også vil være effektive mot nye, endrede varianter. Hvor store endringer som skal til i viruset før dette ikke lenger gjelder, er det på det nåværende tidspunkt vanskelig å estimere.

c/d. Muligheter for justering av vaksinene ved betydelige endringer i SARS-CoV-2

Fordeler og ulemper ved behov for justering av ulike 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 (24).

Sverige forhandler avtaler om kjøp av covid-19-vaksiner for Norge via EU. EU har så langt signert avtaler for innkjøp av mRNA-vaksiner, virusvektorvaksiner og subenhetvaksiner. Ifølge *WHO draft landscape of covid-19 candidate vaccines* (25), er også vaksiner basert på inaktivert virus, DNA, virus-liknende partikler (VLP) og levende, svekket virus under utprøving i kliniske studier.

mRNA-vaksiner lages syntetisk og har den fordelen at de er raske og relativt enkle å produsere så lenge genkoden for antigenet man ønsker å rette immunresponsen mot er kjent. Iflg BioNTech/Pfizer vil en

ny variant av vaksinen deres teoretisk kunne utvikles i løpet av 6 uker (26), men det vil ta noe lenger tid å sikre storskala produksjon siden det er begrenset erfaring med produksjonslinjen for denne typen vaksiner. Det er foreløpig begrenset erfaring med bruk av denne vaksinetypen i mennesker, slik at det vil være en usikkerhet i forhold til hvilke krav regulatoriske myndigheter vil stille til ytterligere dokumentasjon før en ny vaksinevariant kan godkjennes.

Produksjon av virusvektorvaksiner er avhengig av cellelinjer for selve vektoren, men for øvrig er det tilsvarende enkelt som for mRNA vaksiner å utvikle en ny variant så lenge sekvensen på antigenet er kjent. Virusvektorvaksiner vil kunne gi dårligere effekt av gjentatte doser av samme vaksine pga. opparbeidet immunitet mot selve vektoren. Ved behov for oppfriskingsdoser, vil det kunne være nødvendig å revaksinere med en annen variant av vektoren, såkalt "heterogen prime-boost". Det fins allerede en godkjent vaksine mot ebola, hvor det er ulike virusvektorer for første og andre dose. Det pågår også studier der ulike virusvektorvaksiner mot covid-19 skal testes i kombinasjon, for eksempel vaksinerne fra AstraZeneca og den russiske virusvektorvaksinen Gamaleya (27).

Subenhetvaksiner (inkludert virus liknende partikler, VLP) vil også kunne justeres, men krever en noe lengre prosess enn RNA/virusvektor-vaksiner. I tillegg vil subenhet- og inaktiverede vaksiner ofte ha behov for tilskudd av et hjelpestoff (adjuvans). Det er mangel på tilgang til adjuvans globalt og dette vil kunne medføre forsinkelser i utvikling og produksjon av denne typen vaksiner.

Produksjon av levende, attenuerte vaksiner og inaktiverede vaksiner er avhengig av dyrkning av levende SARS-CoV-2. Dette er tidkrevende og krever bruk av laboratorier med et høyere sikkerhetsnivå.

Noen av vaksinerne som er under utvikling er basert på DNA-plasmider, blant annet vaksinen fra Inovio. Ulempen med denne typen vaksiner er at det kreves spesielt utstyr for administrering. Vaksinen gis ved såkalt elektroporering, dvs. at man bruker korte elektriske pulser for å «åpne» cellemembranen slik at DNA lettere kan komme inn i cellen. Det vil være en utfordring å bruke nye administrasjonsmetoder, særlig under en pågående pandemi. Det er ingen godkjente DNA-vaksiner til humant bruk på markedet i dag og DNA-vaksiner har noen regulatoriske utfordringer.

I følge *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* (CEPI) vil det for neste generasjons covid-19-vaksiner satses ekstra på vaksineplattformer der det er mulig å oppnå storskala produksjon av justerte vaksiner i løpet av 100 dager (muntlig redegjørelse i møte med CEPI 13.januar 2021).

Det har hittil sett ut til at frekvens og typen mutasjoner kan skille seg geografisk, iallfall i en innledende fase. Dersom det blir behov for ulike varianter av vaksinerne i ulike områder globalt, vil det kunne oppstå en situasjon der det vil være behov for ulike varianter av vaksinen på samme tidspunkt. Dette kan by på utfordringer for produksjonskapasiteten på lengre sikt.

Bruk av flere proteiner i covid-19 vaksiner

Som nevnt er de fleste vaksinerne basert på S-proteinet. Vaksiner som baserer seg på flere proteiner vil være mindre sårbare for endringer i sirkulerende virus.

En mulighet vil være å inkludere flere varianter av S-proteinet. En annen mulighet er å bruke andre proteiner fra viruset, for eksempel N-proteinet. N-proteinet er vist å indusere både beskyttende antistoffer og T-celler. Ulempen med å bruke N-proteinet er at dette brukes for å diagnostisere SARS-CoV-2 med antistoffmålinger. Dersom N-proteinet også inngår i vaksinerne, vil det kunne være vanskelig å skille vaksineindusert immunitet fra gjennomgått infeksjon.

Det er også planer om å utvikle vaksiner med mer omfattende beskyttelse mot betakoronavirus.

Regulatoriske aspekter ved justering av vaksiner innenfor samme plattform

Per i dag mangler retningslinjer for godkjenning av justeringer av allerede godkjente covid-19 vaksiner som skal dekke nye varianter som oppstår. Det finnes ingen retningslinje der nukleinsyre (f.eks. RNA) byttes ut med en annen RNA basert på en annen virusvariant. Det samme gjelder vaksiner som bruker andre plattformer f.eks. virusvektorvaksiner, subenhet og VLP. Dette er fordi erfaringen med dette først og fremst er fra influensavaksiner som hovedsakelig er basert på inaktiverede virus eller levende, svekket virus.

EMA diskuterer hvilke regulatoriske krav som kommer til å gjelde for endring av sammensetning av covid-19-vaksiner for å dekke nye SARS-CoV-2-varianter som oppstår. For influensa foregår slike oppdateringer årlig – det er ukjent hvor ofte covid-19 vaksiner ville måtte oppdateres.

Covid-19 er en ny sykdom forårsaket av et nytt virus SARS-CoV-2 og regulatoriske retningslinjer (EMA, FDA) baseres på erfaringer som høstes underveis. I bunnen ligger regulatoriske lover og forskrifter, samt en rekke retningslinjer. Spesifikke regulatoriske retningslinjer knyttet til covid-19-vaksiner vil forventes å endres ut fra situasjonen knyttet til pandemiens alvorlighetsgrad, observert effekt av vaksiner basert på forskjellige plattformer og potensiale for utvikling av mutasjoner som krever en endring av vaksinene. Det er antydning at et skifte av ny virusstamme i mRNA vaksinene kan gjøres innen 6 uker fra vaksineprodusenten. Spørsmålet blir da hvilken dokumentasjon de regulatoriske myndigheter vil kreve ved et slikt skifte av mRNA-sekvens i vaksinen. Dette er gjenstand for diskusjon innen regulatoriske institusjoner. En mutasjons evne til å forårsake alvorlig sykdom, hvor fort den sprer seg og graden av kryssbeskyttelse fra eksisterende vaksiner vil spille inn.

Et korrelat til beskyttelse defineres som type og mengde av en immunrespons som korrelerer med vaksine-indusert beskyttelse mot en infeksjonssykdom, og som anses å kunne forutsi klinisk effekt (28). Fordelen med et slikt korrelat er at man kan bruke det som et proxy-mål for beskyttelse og dermed slipper en full beskyttelsesstudie. Det er foreløpig ikke klarlagt akkurat hvilken type immunrespons og hvilket nivå av for eksempel antistoffer og T-celler som korrelerer til beskyttelse mot covid-19. Sera fra de ulike kliniske studiene, med fokus på nøytraliserende antistoff, undersøkes nå for å se om et bestemt nivå av nøytraliserende antistoff kan være et korrelat til beskyttelse. Dersom et korrelat til beskyttelse etableres (f.eks. nøytraliserende antistoff), blir dette en parameter som vil inngå i godkjenningsprosessen. For eksempel at en vaksinekandidat eller oppdatert vaksine må gi et nivå av nøytraliserende antistoff mot den aktuelle virusvarianten som er på lik linje (non-inferior) som for andre covid-19-vaksiner. Beskyttende effekt vil ekstrapoleres fra dette.

Det vil være naturlig å anvende deler av de regulatoriske retningslinjene (*Guideline*) for influensavaksiner fordi det er mange paralleller til SARS-CoV-2 vaksiner. I EU/EØS (EMA) eksisterer det regulatoriske *Guidelines* for influensavaksiner som beskriver krav til dokumentasjon ved skifte av virusstamme, enten det gjelder vaksine mot sesonginfluensa eller influensapandemi forårsaket av et nytt influensavirus som befolkningen ikke tidligere har vært eksponert for. En mer utførlig beskrivelse av godkjenningsprosedyrene for influensavaksiner er beskrevet i Appendix.

For sesonginfluensa godkjennes endringen av ny virusstamme i vaksinen basert på dokumentasjon av kvalitet (karakterisering-produksjonsprosess-kvalitetskontroll). Men det er krav i etterkant av godkjenningen at man gjør kliniske studier av effekt og sikkerhet (under influensasessongen). For vaksiner mot influensapandemi, kan en endring i stammen basere seg på dokumentasjon av kvalitet alene, men også mindre kliniske studier (immunrespons og sikkerhet) kan kreves hvis det anses nødvendig. Uansett vil en i krisesituasjoner som covid-19-pandemien eller influensapandemi måtte gjøre spesifikke vurderinger av regulatoriske krav.

Dette gjøres normalt gjennom en *Scientific Advice*-prosedyre hvor EMA gir konkrete råd til spørsmål som vaksineprodusenter har til dokumentasjon av kvalitet, effekt og sikkerhet. I en pandemi-situasjon er også de regulatoriske prosessene mye raskere enn normalt og dokumentasjonen fra vaksineprodusenter vurderes fortløpende ettersom resultater og dokumenter ferdigstilles. Målet er at den regulatoriske prosessen ikke skal unødig forsinke godkjenningen av en ny vaksine, enten det er variasjon med ny mutert virusstamme (evt. mRNA sekvens) eller en helt ny pandemivaksine, uten at det går på bekostning av en grundig faglig vurdering av dokumentasjonen.

Det kan også neves at EMA bestreber seg på åpenhet i forhold til godkjenning av pandemivaksiner. En rapport på 140 sider som beskriver alle data (kvalitet, sikkerhet og effekt) fra BioNTech/Pfizer vaksinen Comirnaty ble for eksempel publisert på EMA sin hjemmeside rett etter at vaksinen ble godkjent.

Vurdering

Vi vurderer at det er moderat sannsynlighet for at covid-19-vaksiner, dersom det blir nødvendig, kan justeres for å gi bedre immunitet mot nye virusvarianter uten at nye fase III-studier blir nødvendige. Dersom de *ikke* kan det og det kreves nye fase III-studier, vil det få store konsekvenser ved at vaksinasjonsprogrammet kan bli forsinket.

e. Forslag til tiltak på nasjonalt og EU-nivå for å redusere risiko for redusert effekt av vaksiner ved nye varianter av SARS-CoV-2

Vi mener at internasjonalt samarbeid vil være viktig for å vurdere innvirkning av nye virusvarianter på vaksinasjonsprogram og smitteverntiltak.

Internasjonal overvåking

Det er naturlig at EU-kommisjonen og ECDC tar et europeisk initiativ for i samarbeid med WHO å få til effektiv overvåking av framveksten av nye varianter overalt i verden. Land med liten sekvenseringskapasitet bør få tilbud om hjelp med dette arbeidet fra land med kompetanse og kapasitet. WHO's arbeid på influensa-området kan være en modell. En internasjonal rådgivende komité under WHO bør få som mandat å anbefale når mRNA-koden eller antigenet i vaksinene bør endres.

Regulatorisk samarbeid

Legemiddelverket bør be EMA lage retningslinjer med dokumentasjonskrav til endring av markedsføringstillatelser for vaksiner som må justeres for å kunne dekke nye virusvarianter. Skal det for eksempel kreves nye fase III-studier? Krav til dokumentasjon fra produsentene må defineres.

Innkjøpsordning

Regjeringen bør hele tiden vurdere fordelene og ulempene ved felles europeisk innkjøp av vaksiner framfor direkte avtaler. Dersom framvekst av virusvarianter fører til at vaksinene må endres, kan denne vurderingen påvirkes.

Etablering av et korrelat til beskyttelse

Det er viktig at det startes studier som bidrar til å definere et korrelat til beskyttelse. Dersom et korrelat til beskyttelse – hvilken og hvilket nivå av immunrespons som bidrar til beskyttelse mot asymptomatisk infeksjon med SARS-CoV-2 og mot covid-19 – vil dette kunne brukes ved godkjenning av nye vaksiner slik at man unngår en full fase 3-studie. Et korrelat ville også kunne brukes til å vurdere graden av

oppnådd beskyttelse etter vaksinasjon i ulike grupper, for eksempel immunosupprimerte, samt å vurdere når det foreligger et behov for oppfriskningsdoser. Det kan også brukes til vurdering av behov for testing og karantene i forbindelse med smitteoppsporing. EU-kommisjonen bør stimulere til slike studier og EMA kan eventuelt kreve slike studier.

Standardiserte laboratoriemetoder

Det bør etableres standardiserte metoder med bedre kapasitet enn konvensjonelt nøytralisasjonsassay for i større skala kunne undersøke virusnøytralisasjon. Det er viktig at det gjøres en kartlegging av immunepitoper (de delene av proteinet som er viktig for å stimulere en immunrespons) slik at man kan vurdere konsekvensen av nye endringer som oppstår i viruset og hvilke konsekvenser dette vil ha for vaksineeffekt.

Det bør også opprettes internasjonale *collaborating laboratories* i WHO-regi som for influensa der nasjonale laboratorier videresender virusstammer for analyse. Dette vil sikre større representativitet av virus som analyseres for mutasjoner og antigen karakterisering.

Andre tiltak enn vaksinasjon

Det er nødvendig at smittevernstrategien tar høyde for at vaksinasjon får mindre betydning enn forventet eller at vaksiner leveres seinere fordi de må endres. Dessuten vil det alltid være individer som er dårlig beskyttet, enten fordi de av medisinske eller andre grunner får dårlig effekt av vaksinasjon eller ikke blir vaksinert i det hele tatt.

Siden det er høy sannsynlighet for at nye, mer smittsomme varianter før eller senere skal få fotfeste i landet, er det nødvendig å fortsette med gode innreisetiltak, altså karantene og testing, samt gode tiltak for å oppdage og få kontroll på lokale utbrudd gjennom testing, isolering, smittesporing og karantene. Konsekvensene kan bli store hvis variantene importeres og får spre seg i Norge, nemlig ved at vi får en større epidemi eller må benytte mye strengere tiltak for å holde epidemien under kontroll.

Oppfølging av vaksineeffekt

Koronasykdom hos vaksinerte er meldepliktig. Vi vil følge opp slike hendelser med nærmere undersøkelse av viruset hvis mulig, og eventuelt av immunreaksjon hos pasienten ved å studere antistoffer og blodceller.

Vi vil også lage egne studier og eventuelt delta i europeiske studier i befolkningen av effektivitet av vaksinasjon i normal bruk. Slike studier kan kanskje gi noen indikasjoner på svekket effektivitet mot virusvarianter.

Vurdering

Norge bør være en pådriver i både EU- og WHO-samarbeidet for å få til internasjonale løsninger for overvåking av og varsling om virusvarianter av betydning for effekt av vaksinasjon, og for avtaler og regelverk om endringer av vaksinene.

Referanser

1. Duchene S, Lemey P, Stadler T, Ho SYW, Duchene DA, Dhanasekaran V, et al. Bayesian Evaluation of Temporal Signal in Measurably Evolving Populations. *Mol Biol Evol* 2020;37(11):3363-79.
2. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, Gorman J, Lee M, Rapp M, et al. Potent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies Directed Against Spike N-Terminal Domain Target a Single Supersite. *bioRxiv* 2021:2021.01.10.426120.
3. Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369(6506):1014-8.
4. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe* 2021;29(1):44-57.e9.
5. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* 2020;182(5):1284-94.e9.
6. Liu Z, VanBlargan LA, Rothlauf PW, Bloyet LM, Chen RE, Stumpf S, et al. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/20201106372037> 2020.
7. Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, Hannon WW, Choudhary MC, Dingens AS, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/20201130405472> 2020.
8. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* doi: 10.1101/20200721214759 2020;9.
9. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. Report on behalf of COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK)[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
10. ECDC. Risk related to spread of new SARSCoV-2 variants of concern in the EU/EEA. 29 December 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA.pdf>
11. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *The Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4).
12. 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;586(7830):594-9.
13. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv* 2021:2021.01.07.425740.
14. Pfizer/BioNTech vaccine appears effective against mutation in new coronavirus variants - study. Reuters 8 Januar 2021[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra:

- <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-pfizer-vaccine/pfizer-biontech-vaccine-appears-effective-against-mutation-in-new-coronavirus-variants-study-idUSL1N2J12LZ>
15. T Cells: A New Hope for Lasting Protection against SARS-CoV-2. The scientist Webinar Tue, Jan 12, 2021[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.bigmarker.com/labx-media-group/T-Cells-A-New-Hope-for-Lasting-Protection-against-SARS-CoV-2?bmid=7d17c7e7f19d>
 16. Statement on Variants of the SARS-CoV-2 Virus. Moderna Press Releases December 23, 2020[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/statement-variants-sars-cov-2-virus/>
 17. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Public Health England. Technical briefing 3. 28 December 2020. Tilgjengelig fra: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950823/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3_-_England.pdf
 18. Muik A, Wallisch A-K, Saenger B, Swanson KA, Muehl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. bioRxiv 2021:2021.01.18.426984.
 19. Data on immune responses following the Pfizer mRNA vaccine against pseudo virus bearing Spike protein with mutations. Twitter melding fra Gupta Lab. Cambridge UK[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: https://twitter.com/GuptaR_lab/status/1351181780804636675?s=09
 20. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv 2021:2020.12.31.425021.
 21. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. bioRxiv 2021:2021.01.15.426911.
 22. WHO. SARS-CoV-2 Variants. Disease Outbreak News 31 December 2020.[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
 23. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. 16 November 2020. EMA/592928/2020. Committee for human medicinal products (CHMP)[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf
 24. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. Front Immunol 2018;9:1963.
 25. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Overview The COVID-19 candidate vaccine landscape. 15 January 2021 Publication. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 26. BioNTech holds press conference on COVID-19 vaccine development programme. 2 desember 2020.[lest 20.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.youtube.com/watch?v=TsFNPQqMI3U>
 27. Study in Adults to Determine the Safety and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, Given in Combination With rAd26-S, Recombinant Adenovirus Type 26 Component of Gam-COVID-Vac Vaccine, for the Prevention of COVID-19. Protocol[lest 20.01.20]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04686773?term=AZD1222&draw=2&rank=1>
 28. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines. 26 April 2018. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1. Committee on Human Medicinal Products (CHMP).

Appendix

Godkjenning av influensavaksiner

Godkjenning av influensavaksiner:

Influsavirus eksisterer som ulike typer (for eksempel A og B) og subtyper basert på hemagglutinin (HA) og neuraminidase (N) antigener. Før en ny søknad om markedsføringstillatelse sendes inn, anbefaler EMA at firmaet søker vitenskapelig råd på forhånd for å underlette prosessen.

Nye sesong influensavaksiner må levere en full dokumentasjonspakke for farmasøytisk kvalitet, effekt og sikkerhet for å søke markedsføringstillatelse. Virus sammensetning kan deretter endres basert på WHO og EU anbefalinger for ulike sesonger ved å søke om en 'oppdatering' av vaksinen basert på artikkel 18 i Commission Regulation (EC) No 1234/2008¹. Krav til dokumentasjon på kvalitet dekker inaktiverede influensavaksiner uten adjuvans, inaktiverede vaksiner med squalene-basert adjuvans og levende attenuerte vaksiner mot sesong, pre-pandemisk eller pandemiske vaksiner². Noen elementer gjelder også bruk av andre typer inaktivert virusantigener og nye konstrukt for levende svekket influensavaksiner. Kombinasjon av virus epitoper eller vaksiner basert på nukleinsyre dekkes derimot ikke av denne retningslinjen, men EMA tilbyr vitenskapelig råd angående slike vaksiner.

Oppdatering av sesong influensavaksiner baseres hovedsakelig på kvalitets dokumentasjon. Virusstammer dyrkes frem i cellekultur eller hønseeegg og nye stammer må karakteriseres og viktige deler av produksjonsprosessen må valideres (som inaktivering). Stabilitetsdokumentasjon innsendes til vurdering i etterkant og i prinsippet er det ikke nødvendig å innsende prekliniske og/eller kliniske data som støtte for en sesongoppdatering av stammer³. Vaksinens 'performance' blir fulgt opp av produkt-spesifikke effektstudier og oppfølgingsstudier på sikkerhet⁴. Vaksinens 'performance' defineres som effekt og/eller immunogenisitet avhengig av studiedesign.

I tillegg til krav om kvalitetsdokumentasjon, finnes også retningslinjer for non-klinisk og klinisk dokumentasjon for søknader om markedsføringstillatelse for nye influensavaksiner⁴. Disse retningslinjer gjelder levende svekket virus vaksiner, inaktiverede split eller subenhet vaksiner, vaksiner som inneholder adjuvans. Prinsippene kan brukes for inaktiverede vaksiner som ikke inneholder HA, vaksiner med rekombinant virus overflateproteiner, DNA vaksiner som uttrykker overflateproteiner, og virus liknende partikler (VLP). Siden DNA vaksiner dekkes av denne retningslinjen er det sannsynlig den også vil gjelde for mRNA vaksiner.

I en pre-pandemi situasjon, leveres en søknad om markedsføringstillatelse for en influensavaksine som er basert på en virusstamme som forventes å kunne lede til en pandemi (tidligere kalt mock-up vaksine). Dette blir en vanlig søknad om markedsføringstillatelse med krav på fullstendig data på kvalitet, effekt og sikkerhet.

¹ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:334:0007:0024:en:PDF>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf

Dersom en pandemi erklæres av WHO eller EU, leveres en endringsøknad inn under artikkel 21 av Regulation (EC) No 1234/2008⁴ for å inkludere selve pandemistammen i vaksinen. Vaksinen skal ha samme kvalitet, konstrukt og antigen forhold, innholdsstoffer (adjuvans og hjelpestoffer) som mock-up vaksinen. Noen ganger får en slik pandemivaksine en betinget godkjenning uten fullstendig data, men der nødvendig klinisk og non-klinisk data forventes levert inn innenfor et bestemt tidsvindu. I tillegg skal en plan være tilstede for senere oppdatering av vaksinen.