

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Oppdrag 14 om bruk av AstraZeneca vaksinen til personer ≥ 65 år

04.03.2021



Oppdragstekst

HOD viser til at det kommer stadig nye data om bruken og effekten av AstraZeneca-vaksinen. HOD ber FHI gjøre ny vurdering om hvorvidt man kan anbefale vaksinen også til de eldre aldersgruppene. Det bes også om en vurdering av praktisk gjennomføring (tidspunkt for endring) av en slik eventuell endring av bruk.

Frist: innen utgangen av torsdag 4. mars.

Folkehelseinstituttets vurdering

Folkehelseinstituttets anbefaling

Nye resultater fra oppfølgingsstudier etter oppstart av vaksinasjon i England og Skottland viser at AstraZeneca-vaksinen og BioNTech/Pfizer-vaksinen gir tilsvarende god beskyttelse mot symptomatisk covid-19 og covid-19 assosiert sykehusinnleggelse blant personer ≥ 65 år. Vi forventer at det vil foreligge økt risiko for betydelig høyere smittepress i Norge på kort sikt, og ved å åpne for bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år, vil denne gruppen få tilbud om vaksine på et noe tidligere tidspunkt enn ved dagens anbefaling. Endringen vil også gjenopprette en mer logisk rekkefølge for vaksinasjon risikogruppene, ved at gruppe 4 får tilbud om vaksine før gruppe 5. I tillegg vil endringen medføre tidligere vaksinasjon av 18-64-åringene med underliggende sykdommer med særlig høy risiko for alvorlig forløp, som fortsatt vil forbeholdes mRNA-vaksiner. På bakgrunn av det ovenstående anbefaler Folkehelseinstituttet at det åpnes for å tilby AstraZeneca-vaksinen også til personer ≥ 65 år.

Per dags dato anbefaler FHI tre ulike vaksintyper til befolkningen, og det forventes flere i tiden fremover. Dette gjør at kommunikasjonen om vaksinetilgang og -anbefaling allerede krever mye av befolkning, fagpersonell og media. En endring i anbefalingen for bruk av AstraZeneca-vaksinen vil kreve at eksisterende informasjon blir oppdatert og at det lages en god plan for implementering av budskapet. Det vil også være behov for å forberede innkallingsrutiner for personer ≥ 65 år med underliggende risikofaktorer som fortsatt vil tilbys mRNA-vaksiner. Med hensyn til disse faktorene kan en ny anbefaling tidligst iverksettes uke 13.

Bakgrunn

Vaksinen fra AstraZeneca ble godkjent for personer fra og med 18 år i Europa og Norge 29. januar 2021. Studiene som lå til grunn for godkjenningen hadde inkludert få personer over 55 år slik at det ikke var mulig å beregne vaksinsens effekt i denne aldersgruppen. Basert på data på immunrespons etter vaksinasjon var det mulig å overføre resultater for effekt opp til 65 års alder.

I vurderingen fra WHO SAGE ble vaksinen anbefalt til bruk også blant personer ≥ 65 år med bakgrunn i at immunresponsen etter vaksinasjon var godt dokumentert hos eldre og liknet den hos yngre, at vaksinen sannsynligvis ville ha effekt i denne aldersgruppen og at modelleringsstudier indikerte at bruk

av vaksinen blant eldre ville ha stor innvirkning på å forhindre alvorlig sykdom og død.¹ Et tilleggsmoment er at det globalt er mange land som ikke har tilgang på eller mulighet til å ta i bruk mRNA-vaksiner.

Flere europeiske land tok vaksinen i bruk opp til 65 år, men forventet bruk i eldre aldersgrupper inntil det ville foreligge tydelige data for effekt også blant eldre. I disse landene ble mRNA-vaksiner forbeholdt til personer fra 65 års alder da det forelå effektdata også blant eldre for mRNA-vaksinene. AstraZeneca-vaksinen har vært i bruk til eldre i Storbritannia i lengre tid. Sverige endret i dag sin anbefaling til også å tilby vaksine til personer ≥ 65 år, og flere andre europeiske land utreder en tilsvarende endring.

Effekt og sikkerhet ved bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år

AstraZeneca-vaksinen ser ut til å gi gode immunresponser hos eldre ≥ 65 år, men noe lavere antistoffresponser i yngre aldersgrupper. Dette er vanlig for de fleste vaksiner. Vaksinen gir like gode nivåer av forsvarsceller i alle aldersgrupper. Dette gir indikasjoner på at vaksinen vil gi god effekt også blant eldre. Immunresponsen kan likevel være noe lavere blant skjøre eldre og personer med underliggende sykdommer som påvirker immunforsvaret.

Resultater fra oppfølgingsstudier i England og Skottland viser at beskyttelse mot symptomatisk covid-19 og covid-19-assosiert sykehusinnleggelse ser ut til å være sammenliknbar for BioNTech/Pfizer-vaksinen og AstraZeneca-vaksinen blant eldre personer. Begge vaksinene gir beskyttelse allerede noen uker etter første dose, men to doser er nødvendig for optimal beskyttelse.

Det er foreløpig noe begrenset med kunnskap fra de kliniske studiene om sikkerhet blant eldre personer da kun ca. 10 % av deltagerne var over 65 år. Vaksinen har vist å gi lokale- og systemiske bivirkninger hos en stor andel av de vaksinerte. Bivirkningene var stort sett av mild/moderat karakter og gikk over av seg selv etter et par dager. Symptomene var generelt mildere og ble rapportert med lavere frekvens blant personer ≥ 65 år.

For mer detaljer rundt effekt og sikkerhet ved bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år, vennligst se vedlegg 1.

Programmatisk betraktninger

Betydning for vaksinasjonstempo

En endring i anbefalingen for bruk av AstraZeneca-vaksinen også til eldre aldersgrupper, vil medføre endret vaksineringsstempo i prioriteringsgruppene som nå vaksineres eller står for tur til å vaksineres. De fleste kommuner angir nå at de vaksinerer personer i prioriteringsgruppe 3 (75-84 år), og i mange kommuner vil de også snart starte vaksineringsmed AstraZeneca-vaksine i prioriteringsgruppe 5. Prioriteringsgruppe 4 består av både eldre ≥ 65 år og en mindre gruppe 18-64-åringer med underliggende sykdommer med særlig høy risiko for alvorlig forløp. Den sistnevnte gruppen med 18-64-åringer vil ved en endret anbefaling for AstraZeneca-vaksinen fortsatt anbefales mRNA-vaksine.

Leveransene fra AstraZeneca er usikre, og forskuttede analyser for betydningen av en endret anbefaling om bruk av AstraZeneca-vaksinen må anses som foreløpige. Med utgangspunkt i det *nøkterne* vaksineringsscenariet, vil en utvidelse av bruken av AstraZeneca-vaksinen til alle fra alder 18 år ha følgende effekter:

- Alle i prioriteringsgruppe 3 vil få tilbud om dose 1 to uker tidligere

¹ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339477>

- De som er i prioriteringsgruppe 4 pga. alder vil få tilbud om dose 1 fem uker tidligere
- De som er i prioriteringsgruppe 5 vil få tilbud om dose 1 tre uker senere.

Eventuell implementering

Det er flere hensyn som må tas dersom en løfting av aldersgrensen skal implementeres.

AstraZeneca-leveransene er fortsatt uforutsigbare. Vaksinen kommer i minstepakninger på 100 doser. Kommuner mottar derfor disse i ujevnt tempo, og noen kommuner vil ikke få disse på en god stund. Det er planlagt at alle kommuner skal ta imot doser fra AstraZeneca innen uke 13, men for å unngå en skjevfordeling til de minste kommunene, som relativt sett vil få mange flere doser dersom de tar imot en pakke med 100 doser, er det planlagt at man distribuerer etter en jevn fyllingsgrad. Det betyr at store kommuner får flere doser i starten, slik at deres prosentuelle andel av AstraZeneca-vaksine er så lik som mulig den andelen de minste kommunene vil få ved å ta imot en leveranse av en pakke med 100 doser. Denne prosessen med ulik fordeling vil først avsluttes i uke 13, når de siste kommunene får sine første doser med AstraZeneca-vaksine.

Ved en endring av anbefaling om bruk av AstraZeneca-vaksinen vil det være behov for å utvikle og implementere innkallingsrutiner og informasjon til personer ≥ 65 år med underliggende risikofaktorer som gjør det nødvendig at de fortsatt tilbys mRNA-vaksiner. Innkalling av denne gruppen går i dag kun etter alder. Dette skyldes den tidligere antakelsen om at hele gruppen over 65 skulle vaksineres med mRNA-vaksiner, noe som gjorde det unødvendig å lage separate identifikasjons- og innkallingsprosesser. En innføring av vaksinerings med AstraZeneca-vaksinen i aldersgruppen ≥ 65 år vil derfor medføre noe planleggings- og koordineringsarbeid.

Grunnet behovet for å gjøre endringer i veiledningsmateriell, tilpasninger i innkallingsmetoden for risikopasienter og distribusjonen og få kommunisert endringene, vil dette ikke kunne iverksettes før tidligst uke 13, når alle kommuner har fått AstraZeneca-vaksine.

Kommunikasjon

Det har vært gjort et betydelig stykke kommunikasjonsarbeid for å sikre kjennskap og kunnskap hos helsetjenesten og befolkningen om hvorfor vaksinen anbefales til de under 65 år. Studiene som vaksinene er godkjent på bakgrunn av, har vist en lavere grad av effekt enn mRNA-vaksinene, det har medført en rekke spørsmål om kvalitetsforskjeller og hos noen en opplevelse av urettferdighet. Det er viktig å nå ut med oppdaterte studier om effekt av vaksinen hvis anbefalingen endres og vaksinen tilbys personer fra 65 år. Lite kunnskap om vaksinens beskyttelsesgrad eller spredning av uriktig informasjon kan få konsekvenser for vaksineopptaket. Endring av anbefaling krever at eksisterende informasjon til helsetjenesten og befolkningen oppdateres, og at det lages en plan for å få implementert det endrede budskapet. Som en naturlig følge av endringen vil det komme spørsmål fra deler av befolkningen som setter de ulike vaksinene opp mot hverandre, om de kan få velge hvilken vaksine de skal ta selv, og om de kan få tilbud om en annen vaksine hvis de har takket nei i første omgang.

Vedlegg 1 Kunnskap om bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år

Immunrespons i eldre aldersgrupper

Det meste av data fra de kliniske studiene som foreligger på immunresponser etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen omhandler yngre personer i alderen 18-55 år. Immunresponser i friske personer i aldersgruppene 56-69 år (N=120) og 70 år og eldre (N=195, median alder = 73 år) er undersøkt og sammenliknet med immunresponser i yngre aldersgrupper i en delstudie av COV002 studien i Storbritannia.² IgG antistoffresponsen mot S-proteinet var vesentlig lavere i eldre aldersgrupper enn i yngre etter 1 vaksinedose, og IgG nivået i de over 70 år var bare halvparten av nivået i 18-55 åringene. Etter 2. vaksinedose gitt 4 uker etter var det ingen forskjell på IgG nivåene i de ulike aldersgruppene (målt 4 uker etter 2. dose). Maksimale IgG responser ble målt 6 uker etter 2. dose og ga høyere IgG nivåer enn etter 1. dose i alle aldersgrupper.

Det var omtrent like høye nivåer av nøytraliserende antistoffer (som antas å virke beskyttende mot SARS-CoV-2) i aldersgruppen over 70 år (N=47) og i aldersgruppen 56-69 år (N=20) som i aldersgruppen 18-55 år (N=39) 2 uker etter 2. dose, med en tendens til litt lavere nivåer hos de eldste. Alle fikk nøytraliserende antistoffer etter 2 vaksinedoser.

T-celle responser som også antas å være viktige i beskyttelsen mot SARS-CoV-2 ble induert i alle aldersgrupper, også i de over 70 år etter 1. vaksinedose. Det var ingen ytterligere økning i T-celle responser etter 2. vaksinedose.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har nylig sammenstilt data fra flere kliniske studier og sammenliknet immunresponsen i de over 65 år med yngre aldersgrupper.³ De finner generelt noe lavere antistoffnivåer (både IgG antistoffer mot S-proteinet og nøytraliserende antistoffer) hos de over 65 år sammenliknet med de under 65 år noe som er som forventet. Dette avviker noe fra funnene i Ramasamy studien som kan forklares ut fra at EMA har vurdert et større tallmateriale, at eldre deltagere med underliggende sykdommer ble inkludert og at de fleste over 65 år hadde et relativt kort intervall mellom vaksinedosene (< 6 uker). Det er senere vist at et økt intervall mellom dosene gir en bedre immunrespons. Beskyttende antistoffnivå mot SARS-CoV-2 er ikke kjent, men det antas at nøytraliserende antistoffer virker beskyttende. 64% av de over 65 år viste en 4-folds økning eller mer i nøytraliserende antistoffnivåer etter 2 vaksinedoser mot 84% i aldersgruppen 18-64 år. EMA konkluderer med at vaksinen induserer like gode T-celle responser hos de over 65 år som i aldersgruppen 18-64 år.

Resultater fra studier i land med pågående vaksinasjonsprogram

Tre studier fra Storbritannia viser nye data på faktiske tall etter utrulling av vaksiner. I Storbritannia startet de med å gi BioNTech/Pfizer vaksinen i midten av desember, og AstraZeneca-vaksinen fra januar. Så langt har man derfor flere data, samt lengre oppfølging fra vaksinasjon med BioNTech/Pfizer-vaksine enn med AstraZeneca-vaksinen.

² Ramasamy et al. The Lancet 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620324661>

³ Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

Studien fra Bernal et al 2021 er den første observasjonsstudien (“real-world data”) fra Storbritannia på covid-19 vaksinasjon av eldre over 70 år.⁴ Artikkelen som omtaler studien er en preprint dvs. at den foreløpig ikke er fagfelle-vurdert. Studien har en test negative design og sammenligner vaksinasjonsgraden hos symptomatiske personer over 70 år som tester positivt for covid-19, sammenlignet med de som tester negativt.

Vaksinasjon med første dose av vaksinene fra BioNTech/Pfizer eller AstraZeneca var assosiert med en signifikant reduksjon av symptomatiske SARS-CoV-2 positive tilfeller hos eldre voksne (tabell 1). Graden av beskyttelse var tilsvarende for begge vaksiner. For BioNTech/Pfizer-vaksinen steg beskyttelsen ytterligere etter andre dose. Deltagere som fikk AstraZeneca-vaksinen hadde ikke rukket å få dose 2 ved tidspunktet for analyse. Dataene viser videre at begge vaksiner beskytter mot den britiske varianten (B.1.1.7) som dominerer i England.

Tabell 1 Effekt mot symptomatisk SARS-CoV-2 etter vaksinasjon

Vaksine	Alder	Dager etter vaksinasjon	Symptomatisk SARS-CoV-2
BioNTech/Pfizer1 dose	Over 80 år	28-34 dager	70 % (95% KI 59-78%)
	Over 70 år	28-34 dager	61 % (95% KI 51-69%)
BioNTech/Pfizer2 doser	Over 80 år	>14 dager	89 % (95% KI 85-93%)
AstraZeneca 1 dose	Over 70 år	28-34 dager	60 % (95% KI 41-73%)
		>35 dager	73 % (95% KI 27-90%)

Vaksinene ga også beskyttelse mot covid-19 assosiert sykehusinnleggelse, og beskyttelsesgraden var tilsvarende for begge vaksiner (tabell 2). Symptomatiske personer som hadde blitt vaksinert med en dose BioNTech/Pfizer-vaksine hadde ytterligere 43 % (95% KI 33-52%) lavere risiko for sykehusinnleggelse og ytterligere 51 % (95% KI 37-62%) lavere risiko for død. Tilfeller som hadde blitt vaksinert med en dose ChAdOx1 hadde ytterligere 37% (95% KI 3-59%) lavere risiko for sykehusinnleggelse. Det var ikke tilstrekkelig oppfølging for å vurdere effekten av ChAdOx1 på dødeligheten på grunn av den senere utrulling av denne vaksinen. Studien konkluderer med at kombinert med effekten mot symptomatisk sykdom, indikerer dette at en enkelt dose av begge vaksinene er omtrent 80 % effektiv mot å hindre sykehusinnleggelse og en enkelt dose av BioNTech/Pfizer-vaksinen er 85 % effektiv mot å hindre død av covid-19.

Tabell 2 Tilleggseffekt mot sykehusinnleggelse og død etter vaksinasjon

⁴ Bernal et al. MedRxiv 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>

Vaksine	Alder	Sykehusinnleggelse	Død
BioNTech/Pfizer1 dose	Over 80 år	43 % (95% KI 33-52%)	51 % (95% KI 37-62%)
AstraZeneca 1 dose	Over 80 år	37 % (95% KI 3-59%)	Ingen data enda

Det er også kommet foreløpige resultater fra en registerstudie utført i Skottland som er publisert som en preprint i Lancet.⁵ Deltagerne i studien var hovedsakelig eldre personer og helsepersonell; 58 % hadde minst 1 underliggende sykdom med risiko for alvorlig covid-19 forløp, 65 % var ≥ 65 år og 18 % ≥ 80 år. Studien evaluerte effekt mot sykehusinnleggelse med covid-19 som hovedårsak for BioNTech/Pfizer-vaksinen og AstraZeneca-vaksinen frem til 15.februar 2021 (inntil 34 dager etter første dose). De fleste av de som fikk AstraZeneca-vaksinen var over 65 år, mens de som fikk BioNTech/Pfizer-vaksinen var noe yngre. Vaksinerte er sammenliknet med ikke-vaksinerte individer, og resultatene er korrigert for bl.a. alder, kjønn og underliggende sykdom. Effekten av AstraZeneca-vaksinen mot sykehusinnleggelse var 70 % (95 % KI 63-76 %) fra 7 dager etter første dose og steg til 94 % (95 % KI 73-99 %) 28-34 dager etter første dose. Effekt mot mild eller asymptomatisk infeksjon er ikke evaluert.

En tredje test-negativ kasus kontroll studie fra Bristol rapporterer foreløpige resultater i en preprint i Lancet og viser tilsvarende at beskyttelse mot covid-19-assosiert sykehusinnleggelse etter første vaksinedose blant personer over 80 år er sammenliknbar for vaksinene fra BioNTech/Pfizer og AstraZeneca (tabell 3).⁶

Vaksine	Alder	Sykehusinnleggelse 14 dager etter 1 dose
BioNTech/Pfizer	Over 80 år	71,4 % (95% KI 46,5-90,6 %)
AstraZeneca	Over 80 år	80,4 % (95% KI 36,4-94,5 %)
BioNTech/Pfizer (samme tidsrom som AZ)	Over 80 år	79,3 % (95% KI 47,0-92,5 %)

Sikkerhetsdata

Det er foreløpig noe begrenset med data fra fase III-studiene for sikkerhet blant eldre personer da kun ca. 10 % av deltagerne var over 65 år. De hyppigst rapporterte bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (63,7 %), smerte på injeksjonsstedet (54,2 %), hodepine (52,6 %), (53,1 %), muskelsmerter (44,0 %), feber (inkludert feberfølelse (33,6 %) og feber >38 °C (7,9 %)), frysninger (31,9 %), leddsmerter (26,4 %) og kvalme (21,9 %).⁷ Hoveddelen av bivirkningene var milde til moderate i

⁵ Vasileiou et al. Preprint Lancet 2021. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264

⁶ Hyams et al. Preprint Lancet 2021 https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_no.pdf

alvorlighetsgrad og gikk normalt over i løpet av noen få dager etter vaksinerings. Sammenliknet med den første dosen var bivirkningene som ble rapportert etter den andre dosen mildere og rapportert med lavere frekvens. Symptomene var generelt mildere og ble rapportert med lavere frekvens hos eldre ≥ 65 år.