

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET
Vurdering av bruk av Nuvaxovid (Novavax) i
koronavaksinasjonsprogrammet



14.01.2022

Innhold

1	Folkehelseinstituttets vurdering	2
2	Bakgrunn	2
3	Status for vaksinasjonsprogrammet i Norge	2
4	Egenskaper ved Nuvaxovid.....	3
5	Kliniske studier med Nuvaxovid	5
5.1	Sikkerhet.....	5
5.2	Immunrespons.....	5
5.3	Vaksineeffekt.....	7
6	Bruk av Nuvaxovid som oppfriskningsvaksine etter grunnvaksinasjon med mRNA-vaksine.....	8
7	Regulatoriske forhold	8
8	Forventede leveranser, distribusjon og administrasjon.....	9
9	Mulige målgrupper for bruk av vaksinen	9
9.1	Personer som ikke ønsker eller ikke anbefales vaksinasjon med mRNA-vaksine	9
9.2	Personer med alvorlig svekket immunforsvar.....	10
10	Globalt perspektiv	11

Merket tekst i grått er skjult i offentlig versjon på grunn av
konfidensielt innhold ihht. offentlighetsloven §§14 og 15

1 Folkehelseinstituttets vurdering

Størstedelen av den norske befolkningen er allerede vaksinert med 2 eller 3 doser koronavaksine. Norge har god tilgang til mRNA-vaksiner. Dagens kunnskapsgrunnlag gir ikke samlet sett noe grunnlag for å foretrekke Nuvaxovid framfor mRNA-vaksiner, verken ved grunnvaksinasjon eller oppfriskningsdose. Nuvaxovid kan likevel være aktuell i følgende tilfeller:

- Til de få personene som ikke ønsker eller ikke anbefales mRNA-vaksine
- Til personer med alvorlig svekket immunforsvar som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av vaksinasjon med andre koronavaksiner, fortrinnsvis i kliniske studier der effekt og sikkerhet kan overvåkes

Det er fornuftig å ha et mindre antall doser Nuvaxovid tilgjengelig i Norge. Antatt behov er i første omgang anslagsvis 5 000 – 10 000 doser og det bør vurderes om en betydelig andel av planlagte leveranser av Nuvaxovid kan doneres til andre land.

2 Bakgrunn

Siden koronavaksinasjonsprogrammet ble igangsatt er det distribuert og satt over 10 millioner doser koronavaksiner i kommuner og helseforetak. Det er i hovedsak mRNA-vaksiner som har vært brukt, og kun en liten andel virusvektorvaksine.

Koronavaksinen Nuvaxovid fra Novavax er en proteinbasert vaksine og bygger på en mer tradisjonell vaksineteknologi enn mRNA-vaksinene. Nuvaxovid fikk betinget godkjenning av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i slutten av desember 2021 til bruk fra 18 års alder.

Norge har inngått en kjøpsavtale for Nuvaxovid, og de første dosene vil etter planen komme til landet i løpet av første kvartal 2022.

Folkehelseinstituttet vil i dette notatet redegjøre for vaksinens egenskaper og praktisk bruk i Norge.

3 Status for vaksinasjonsprogrammet i Norge

Det er god oppslutning om det norske koronavaksinasjonsprogrammet og vi har en høy vaksinasjonsdekning i befolkningen. Per 9. januar 2022 er totalt 4 292 480 personer vaksinert med 1. dose og 3 939 574 personer er vaksinert med 2. dose i henhold til anbefalt vaksinasjonsregime. Dette innebærer at blant personer over 18 år er nå 88 % ferdig grunnvaksinert. I tillegg har totalt 1 896 547 personer blitt vaksinert med 3. dose (tabell 1).

Tabell 1. Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis 2. desember 2020 – 9. januar 2022. Kilde: BeredtC19 SYSVAK

Alder	Antall innbyggere	1. dose (%)	2. dose (%)	3. dose* (%)
5-11 ¹	429 854	191 (0,04 %)	24 (0,01 %)	0 (0,0 %)
12-15 ²	264 139	137 532 (52,0 %)	1 338 (1,0 %)	34 (0,01 %)
16-17	128 636	105 123 (82,0 %)	45 044 (35,0 %)	97 (0,1 %)
18-24	455 535	409 728 (90,0 %)	372 740 (82,0 %)	44 240 (9,7 %)
25-34	747 153	643 545 (86,0 %)	601 246 (80,0 %)	94 275 (12,6 %)
35-44	718 796	621 238 (86,0 %)	590 937 (82,0 %)	135 314 (18,8 %)
45-54	736 723	671 799 (91,0 %)	653 240 (89,0 %)	301 652 (41,0 %)
55-64	671 937	629 994 (94,0 %)	619 663 (92,0 %)	407 480 (60,6 %)
65-74	549 603	526 538 (96,0 %)	522 426 (95,0 %)	466 658 (84,9 %)
75-84	361 479	349 485 (97,0 %)	347 286 (96,0 %)	321 751 (89,0 %)
85+	138 333	131 322 (95,0 %)	129 962 (94,0 %)	116 924 (84,5 %)
Totalt, 16+	4 508 195	4 088 772 (91,0 %)	3 882 544 (86,0 %)	1 888 391 (41,9 %)
Totalt, 18+	4 379 559	3 983 649 (91,0 %)	3 837 500 (88,0 %)	1 888 294 (43,1 %)
Totalt, 45+	2 458 075	2 309 138 (94,0 %)	2 272 577 (92,0 %)	1 614 465 (65,7 %)
Totalt, 65+	1 049 415	1 007 345 (96,0 %)	999 674 (95,0 %)	905 333 (86,3 %)
Totalt, alle	5 424 404	4 226 502 (78,0 %)	3 883 907 (72,0 %)	1 888 425 (34,8 %)

Målsetningene for videre fremdrift av koronavaksinasjonsprogrammet er at alle 45 år og eldre skal ha fått et tilbud om en oppfriskingsdose før utgangen av uke 2, og at alle 18 år og eldre skal ha fått et tilbud om oppfriskingsdose før utgangen av februar. Tilbud om oppfriskingsdose kan gis når det er gått minst 20 uker siden siste dose i grunnvaksineringen.

Personer med alvorlig nedsatt immunforsvar har høyere risiko for å et alvorlig forløp av covid-19 dersom de blir smittet med koronaviruset. Store deler av disse pasientgruppene har siden høsten 2021 vært anbefalt tre doser som grunnvaksinasjon og anbefales oppfriskningsdose fra 90 dager etter fullført grunnvaksinering. Den største gruppen utgjøres av personer som bruker immunsupprimerende legemidler (ATC-kode L04) og omfatter om lag 75 000 personer i hele befolkningen. Av disse er 4 % ikke vaksinert, 2 % har tatt kun en dose, 15 % 2 doser og 79 % tre eller flere doser. Vaksinasjonsdekningen er lavere dersom man bare ser på personer som er definert som høy eller moderat risiko for alvorlig forløp, henholdsvis 3 %, 19 %, 68 % og 10 % for 0, 1, 2 og 3 eller flere doser. Per 13.01.22 hadde omtrent 5000 personer med nedsatt immunforsvar fått 4. dose.

4 Egenskaper ved Nuvaxovid

Nuvaxovid (NVX-CoV2373) er en proteinbasert subenhetvaksine der spike-proteinet fra SARS-CoV-2 brukes som antigen. Det benyttes rekombinant full-lengde spike-protein fremstilt i insektceller ved hjelp av baculovirus som vektorsystem. Spike-proteinet er basert på den opprinnelige Wuhan-hu-1 stammen (villtypen). Som for flere andre covid-19 vaksiner er det introdusert mutasjoner i spike-proteinet for å gjøre det mer stabilt. Dette gir et spike-protein som likner den varianten av spike-

proteinet som syntetiseres i kroppen etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna).

Subenhetvaksine er en velkjent vaksineplattform der det vanligvis er nødvendig med tilsetning av adjuvans (immunstimulerende hjelpestoff) for å oppnå en tilstrekkelig god immunrespons. Subenhetvaksiner gis i to eller flere doser for å oppnå fullstendig beskyttelse. Eksempler på allerede godkjente subenhetvaksiner er vaksiner mot hepatitt B og sesonginfluensa. Subenhetvaksiner er ikke-levende vaksiner, har generelt en god sikkerhetsprofil og anses som trygge å gi til gravide og personer med nedsatt immunforsvar.

Det rekombinante spike-proteinet i Nuvaxovid blir etter rensing formulert sammen med Matrix M adjuvans i form av nanopartikler. Matrix M er basert på rensede saponiner fra såpebarktreet *Quillaja saponiara* formulert med fettstoffene kolesterol og fosfolipider som sammen med vaksineantigenet danner nanopartikler.¹ Matrix M er basert på ISCOM teknologi og ble utviklet av Isconova i Sverige som ble kjøpt opp av Novavax i 2013. Saponiner er meget potente adjuvans (virksomme i svært lave konsentrasjoner), men kan gi mye bivirkninger slik at type formulering og mengde må prøves ut grundig. Partikkelstrukturen gir effektivt opptak i antigenpresenterende celler og stimulerer både antistoffproduksjon og cellemedierte immunresponser (både CD4+ T-hjelpeseller og CD8+ cytotoxiske T-celler).

Matrix M benyttes ikke i noen ordinært godkjente vaksiner, men har vært testet ut i flere kliniske forsøk bla med influensavaksiner. I en studie i Bergen ble en vaksine mot fugleinfluensa testet ut blant 60 deltakere i alderen 20-49 år, hvorav 45 fikk vaksine med Matrix M.² Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger. De vanligste bivirkningene var mild/moderat smerte og ømhet på stikkstedet. Tilsvarende sikkerhetsprofil er sett etter utprøving av en annen influensavaksine med samme adjuvans i personer over 60 år.³

Novavax oppgir å ha testet ut Matrix M i mer enn 4300 individer fra 5 måneders alder til 85 år før de startet utprøvingen med Nuvaxovid,⁴ men det meste av dette er upubliserte data. Matrix M har også vært testet ut i en fase I studie med Ebola vaksine og er også nylig testet ut i 300 småbarn med malariavaksinen R21/MM.⁵

Nuvaxovid gis som 2 doser med 3 ukers mellomrom. Hver dose (0,5 mL) inneholder 5 µg S-protein og 50 µg Matrix-M. Vaksinen inneholder detergenten Polysorbat 80 (Tween-80).

¹ Bengtsson, K. L., Karlsson, K. H., Magnusson, S. E., Reimer, J. M. & Stertman, L. (2013). Matrix-M™ adjuvant: enhancing immune responses by 'setting the stage' for the antigen. *Expert Review of Vaccines*. 12(8), 821-823. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.814822>

² Cox, R.J., Pedersen, G., Madhun, A. S., Svindland, S., Sævik, M., Breakwell, L., ... Sjursen, H. (2011). Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with Matrix-M adjuvant in a phase I clinical trial. *Vaccine*. 29(45), 8049-8059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864624>

³ Shinde, V., Fries, L., Wu, Y., Agrawal, S., Cho, I., Thomas, D. N., ...M. Glenn, G. M. (2018). Improved Titers against Influenza Drift Variants with a Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1803554>

⁴ Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., ...Glenn, G. M. (2020). Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New English Journal of Medicine*. 383, 2320-2332. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026920>

⁵ Dattoo, M. S., Natama, M. H., Somé, A., Traoré, O., Rouamba, T., Bellamy, D., ... Tinto, H. (2021). Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 397(10287), 1809-1818. <https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2821%2900943-0>

5 Kliniske studier med Nuvaxovid

Godkjenning av Nuvaxovid er basert på en fase I/II-studie i Australia, 2 fase II-studier i Australia/USA og Sør-Afrika og 2 fase III-studier – den første i USA og Mexico (PREVENT-19 studien), den andre i UK. Til sammen har studiene omfattet nær 50 000 deltakere der over 30 000 fikk vaksinen. Deltakerne var 18 år og eldre.

5.1 Sikkerhet

Vaksinen har vist en god sikkerhetsprofil basert på data fra over 30 000 individer der 96 % fikk to doser. Bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene var generelt milde/moderate av forbigående karakter med en varighet på et par dager. De vanligste rapporterte bivirkningene var smerte på injeksjonsstedet, tretthet, muskel- og leddsmerter, hodepine, uvelhetsfølelse, kvalme og oppkast. Få rapporterte feber, men klar økning etter 2. dose. Bivirkningene ser ut til å øke for hver dose. Det var generelt noe mer bivirkninger etter 2. dose enn etter 1. dose. Det ble rapportert mindre bivirkninger hos de 65 år og eldre. Median oppfølgingstid var 70 dager etter 2. dose. Det ble rapportert om noe mer bivirkninger etter en 3. dose med Nuvaxovid enn etter 2. dose.⁶ Generelt ser det ut til at Nuvaxovid gir noe mildere bivirkninger og er av kortere varighet enn etter vaksinerings med mRNA-vaksinene. Veldig sjeldne bivirkninger eller bivirkninger som oppstår etter lang tid kan ikke utelukkes.

5.2 Immunrespons

Korrelat til beskyttelse

Flere studier har vist at nivået av nøytraliserende antistoffer mot spike-proteinet korrelerer med beskyttelse mot infeksjon med SARS-CoV-2.^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} Beskyttelse mot alvorlig sykdom og død forblir vedvarende høy etter mer enn 5 måneder til tross for fallende nivåer av antistoffer målt i blod, så for disse utfallene observeres altså ingen klar korrelasjon med antistoffnivåer.¹⁴

Beskyttelse kan omfatte både beskyttelse mot infeksjon, mot symptomatisk sykdom og mot alvorlig sykdom og død for den vaksinerte. I forbindelse med problemstillingen i dette oppdraget vil korrelat

⁶ Mallory, R., Formica, N., Pfeiffer, S., Wilkinson, B., Marcheschi, A., Albert, G., ... Dubovsky, F. (2021). Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>

⁷ Israelow, B., Mao, T., Klein, J., Song, E., Menasche, B., Omer, S. B., Iwasaki, A. (2021). Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.444825>

⁸ Mercado, N. B., Zahn, R., Wegmann, F., Loos, C., Chandrashekar, A., Yu, J., ... Barouch, D. H. (2020). Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>

⁹ McMahan, K., Yu, J., Mercado, N. B., Loos, C., Tostanoski, L. H., Chandrashekar, A., ... Barouch, D. H. (2021). Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 590(7847), 630–634. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>

¹⁰ Gilbert, P. B., Montefiori, D. C., McDermott, A., Fong, Y., Benkeser, D., Deng, W., ... Koup, R. A. (2021). Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>

¹¹ Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., A. Juno, J. A., ... Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 27(7), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

¹² Feng, S., Phillips, D. J., Thomas White, T., Sayal, H., Aley, P. K., Bibi, S., ... Voysey, M. (2021). Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21258528>

¹³ Libster, R., Marc, G. P., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., ... Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 384(7), 610–618. [10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700)

¹⁴ Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., ... Bernal, J. L. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

til beskyttelse mot å smitte andre (beskyttelse mot transmisjon) også være viktig. Det er imidlertid vanskelig å etablere og bruke slike korrelater bl.a. fordi det foreløpig ikke eksisterer standardiserte målemetoder for de ulike immunresponsene. Det er sannsynlig at cellulære immunresponser (T-celler) også vil innvirke på graden av beskyttelse særlig mot alvorlig sykdom og død, men disse responsene er mer komplisert å måle og korrelat til beskyttelse mangler også for denne delen av immunresponsen.

Det er sannsynlig at cellulære responser med evne til å eliminere virusinfiserte celler ikke bare er viktig for å beskytte den vaksinerte mot symptomatisk sykdom, men også kan spille en direkte rolle for beskyttelse mot transmisjon (smitte til andre). En cellulært betinget reduksjon av virusmengde vil også bety redusert utskillelse av virus på slimhinnene og mindre risiko for å smitte andre.

Antistoffresponser

Data på antistoffresponser foreligger fra alle de kliniske studiene og viser gode antistoffnivåer mot Spike-proteinet og god nøytralisasjon av villtypevirus etter vaksinasjon med Nuvaxovid i alle aldersgrupper over 18 år.¹⁵ Det var høyere nivåer av IgG antistoffer mot Spike-proteinet i aldersgruppen 18-64 enn hos de over 65 år. Publiserte data fra fase II studien i Australia/USA viste 98% serokonversjon av IgG antistoffer mot Spike hos de som fikk vaksinen (N=258).¹⁶ Vaksinen induerte nøytraliserende antistoffer i flesteparten av de vaksinerte 2 uker etter 2. dose, men i liten grad etter bare 1 dose. Nivåene av nøytraliserende antistoffer var høyere enn for et panel med rekonvalesentsera. Det var god korrelasjon mellom anti-IgG antistoffer mot Spike-proteinet og nøytraliserende antistoffer. Antistoffanalysene er i hovedsak gjort 2 uker etter 2. dose. Det er nylig publisert en studie på varighet av antistoffene som viser at anti-Spike IgG nivåene faller til 1/7 og at det er en betraktelig nedgang i nøytraliserende antistoffer 6 måneder etter vaksinasjon.¹⁷

T-celle responser

Prekliniske studier med Nuvaxovid med og uten Matrix-M adjuvans i mus viste cellulære responser bestående av CD4+ og CD8+ T-celler. Apestudier ble også brukt for å påvise vaksineinduserte immunresponser som bestod av CD4+ T-celler med Th1 profil og CD8+ T-celler. Studiene i mus og aper viste at Matrix-M adjuvans var nødvendig for å oppnå optimale T-celle responser.¹⁸

Det foreligger svært begrenset med data på T-celleresponser i de kliniske studiene. T-celleresponsen ble utelukkende analysert med hensyn til balansen mellom Th1 og Th2 (type CD4+ T-hjelpeceller). Det er usikkert hvor gode CD8+ cytotoksiske T-celleresponser som indueres av vaksinen siden det mangler data på dette. Denne type T-celler antas å ha betydning i forsvaret mot alvorlig sykdom.

¹⁵ EMA. (2022). Committee for Medical Products for Human Use, Assessment report Nuvaxovid. [EMA, Assessment Report 04.01.22](#)

¹⁶ Formica, N., Mallory, R., Albert, G., Robinson, M., Plested, J. S., Cho, I., ... Glenn, G. M. (2021). Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *Plos Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769>

¹⁷ Mallory, R., Formica, N., Pfeiffer, S., Wilkinson, B., Marcheschi, A., Albert, G., ... Dubovsky, F. (2021). Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>

¹⁸ Tian, J-H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., ... Smith, G. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*. 12(372). <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20653-8>

Immunresponser mot delta –og omikronvariantene

Det foreligger noe data på Nuvaxovid om immunresponser mot nyere virusvarianter, men disse er kun publisert som pre-print og ikke fagfellevurdert.¹⁹ Grunnvaksinering med Nuvaxovid (2 doser) gir nøytraliserende antistoffer mot villtype viruset, men også mot delta- og omikronvariantene. Nøytraliserende antistoffer mot Omikron etter 2 doser med Nuvaxovid var 4 x lavere enn observert for vaksineprototypen.²⁰

En tredje dose med Nuvaxovid (oppfriskningsdose) gitt 6 måneder etter grunnvaksinering ga 4-5 ganger økning i nøytralisasjon og IgG antistoffer mot prototypeviruset og 9-ganger økning mot Omikron målt i forhold til maksimalresponsen etter 2. dose (dag 28). Sammenliknet med IgG nivået målt rett før 3. dose tilsvarer dette en økning etter oppfriskningsdose på 61 x for villtype viruset, 86 x for Alfa, 65 x for Beta, 93 x for Delta og 74 x for omikronvarianten.¹⁹

5.3 Vaksineeffekt

Fase III-studien i USA og Mexico²¹ viste en vaksineeffekt (VE) på 90,4 % mot symptomatisk Covid-19 målt minst 7 dager etter 2. dose (14 tilfeller blant 17312 vaksinerte sammenliknet med 63 tilfeller blant 8140 individer i placebogruppen). Studien i UK²² viste en VE på 89,7 % (10 tilfeller blant 7020 vaksinerte sammenliknet med 96 tilfeller blant 7019 individer i placebogruppen). Oppfølgingstiden i de to studiene var hhv 2,5 og 3 måneder. Varigheten av beskyttelsen utover 3 måneder er foreløpig ikke avklart og må undersøkes i oppfølgingsstudier.

Samlet sett gir dette en vaksineeffekt på rundt 90 % som er omtrent på samme nivå som for mRNA-vaksinene. Femtifire av de 77 tilfellene som ligger til grunn for effektberegningen ble sekvensert. Av disse var 44 VOC (Variant of Concern) eller VOI (Variant of Interest) (Alfa, Epsilon, og Iota). Seks virusvarianter ble påvist i gruppen som fikk Nuvaxovid mens 38 ble påvist i placebogruppen. Alfa var den dominerende virusvarianten da studien i UK pågikk. Det er derfor rimelig å anta at effekten er opprettholdt mot disse variantene. Tilleggsanalyser fra studien i UK²² viste en VE på 86,3 % mot Alfa sammenliknet med en VE på 96,4 % mot non-VOC varianter. Ut fra en fase II studie i Sør-Afrika var beskyttelsen betraktelig lavere, bare 51 %³, men det antas at dette i hovedsak skyldes forekomsten av Beta virusvarianten i Sør-Afrika.

Det var for få covid-19-tilfeller i vaksinegruppen i de kliniske studiene til at man kan estimere vaksineeffekt mot alvorlig sykdom. Dette må undersøkes i oppfølgingsstudier.

Man kan ikke si noe direkte om beskyttelsen mot delta- og omikronvariantene siden studiene er gjort før disse variantene sirkulerte.

¹⁹ Mallory, R., Formica, N., Pfeiffer, S., Wilkinson, B., Marcheschi, A., Albert, G., ... Dubovsky, F. (2021). Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>

²⁰ Novavax. (2021). Novavax Announces Initial Omicron Cross-Reactivity Data from COVID-19 Vaccine Booster and Adolescent Studies [Press release 22.12.21](https://www.novavax.com/newsroom/press-releases/2021/12/21)

²¹ Dunkle, L. M., Kotloff, K. L., Gay, C. L., Áñez, G., Adelglass, J. M., Hernández, A. Q. B., ... Dubovsky, F. (2021). Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116185>

²² Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., ... Toback, S. (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *New English Journal of Medicine*. (385),1172-1183. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107659>

6 Bruk av Nuvaxovid som oppfriskningsvaksine etter grunnvaksinasjon med mRNA-vaksine

Det foreligger én klinisk studie fra England (COV-BOOST) der en har sett på sikkerhet og immunresponser etter oppfriskningsdose i voksne over 30 år i ulike heterologe vaksinereregimer.²³ Nuvaxovid ble testet ut som oppfriskningsdose både i hel og halv dose med 115 individer i hver gruppe. To doser Comirnaty etterfulgt av Nuvaxovid ga ingen andre bivirkninger enn det som ble observert etter 1 og 2 doser med Nuvaxovid.

IgG antistoffresponser mot Spike-proteinet og nøytraliserende antistoffer etter oppfriskningsdose med Nuvaxovid ble testet ut blant ca. 100 deltakere tidligere vaksinert med 2 doser Comirnaty. Både IgG responsen og nøytraliserende antistoffer mot villtypen og Delta var klart lavere for Nuvaxovid enn for oppfriskningsdose med Comirnaty 28 dager etter oppfriskningsdosen. En redusert IgG respons ble også observert i en studie (Com-COV2) der Nuvaxovid ble gitt som 2. dose til tidligere Comirnaty vaksinerte sammenliknet med to doser Comirnaty.²⁴ Antall T-celler spesifikke for Spike-proteinet var også høyere ved bruk av Comirnaty som oppfriskningsdose både mot villtype, delta- og betavariantene.

Det var ingen forskjell i bivirkningsprofil på hel og halv dose Nuvaxovid, men en tendens til litt svakere immunresponser med halv dose.

Det foreligger ikke tilsvarende studier der Nuvaxovid har blitt gitt som oppfriskningsdose til personer som er grunnvaksinert med Spikevax eller en kombinasjon av Vaxzevria og mRNA-vaksine.

7 Regulatoriske forhold

Nuvaxovid ble innvilget betinget markedsføringstillatelse av EMA 20. desember 2021. Vaksinen er også oppført på WHO's Emergency Use Listing, og er under vurdering i bl.a. USA, Canada og Storbritannia.

Nuvaxovid produseres av Serum Institute of India (SII). Det er planer om at vaksinen etter hvert også vil kunne produseres i Europa.

I tillegg til produsentens egen testing av virkestoff og ferdig vaksine er det krav om at alle vaksinepartier som skal på det europeiske markedet på forhånd er testet av et uavhengig myndighetslaboratorium²⁵, dvs. et laboratorium utpekt av regulatoriske myndigheter. Denne testingen omfatter styrkebestemmelse, test for renhet, identitet og utseende, samt gjennomgang av produsentens produksjonsprotokoll.

²³ Munro, A. S. P., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Faust, S. N. (2021). Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST). *The Lancet*. 398(10318), 2258-2276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)

²⁴ Stuart, A. S. V., Shaw, R. H., Liu, X., Greenland, M., Aley, P. K., Andrews, N. J., ... Snape, M. D. (2022). Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*. 399(10319), 36-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5)

²⁵ Article 114 of Directive 2001/83/EC.

Nye vaksinepartier av Nuvaxovid testes av myndighetslaboratoriet i enten Østerrike eller Tsjekkia, på vegne av de øvrige landene i EU/EØS området.

8 Forventede leveranser, distribusjon og administrasjon

Norge har bestilt 620 000 doser som antas levert første halvdel av 2022.

Nuvaxovid foreligger som ferdigblandet væske for intramuskulær injeksjon. En pakke Nuvaxovid består av 10 hetteglass med 10 doser per hetteglass. Minste pakning som kan sendes ut er således 100 doser. Vaksinen kan transporteres og lagres i vanlig kjøleskap (2-8°C) og har en holdbarhet på 9 måneder fra produksjonsdato.

Gitt at Nuvaxovid tilbys som en pandemipakning og behovet vil være begrenset, bør det sees på en distribusjonskjede der det gjøres anbrudd av pakningene. Siden FHI ikke kan gjøre anbrudd kan det være en løsning at Nuvaxovid distribueres fra FHI til sykehusapotek som gjør anbrudd. Bestilling gjøres til FHI som sender pakkeplaner til sykehusapotekene. Deretter sampakking med Comirnaty og distribusjon til kommuner.

9 Mulige målgrupper for bruk av vaksinen

Nuvaxovid er foreløpig ikke godkjent til bruk blant personer under 18 år, men det pågår kliniske studier som evaluerer effekt og sikkerhet i aldersgruppen 12-18 år.²⁶

Nuvaxovid kan enten brukes ved grunnvaksinasjon av tidligere uvaksinerte eller som oppfriskningsdose i et heterologt vaksinasjonsregime der vedkommende allerede er grunnvaksinert med for eksempel mRNA-vaksine. Siden en høy andel av den norske befolkningen allerede er grunnvaksinert med koronavaksine, og mange også i løpet av de neste ukene vil ha mottatt oppfriskningsdose med mRNA-vaksine, vil bruk av Nuvaxovid per nå kun være aktuelt for noen få grupper som nevnt nedenfor.

9.1 Personer som ikke ønsker eller ikke anbefales vaksinasjon med mRNA-vaksine

Per medio januar 2022 er det omtrent 395 000 personer over 18 år i Norge som ikke er vaksinert og 146 000 som er vaksinert med 1 dose koronavaksine. Noen av disse kan ha fått immunitet etter gjennomgått infeksjon.

Noen av de som ikke er ferdig grunnvaksinert kan være personer som har opplevd ubehagelige mistenkte bivirkninger etter bruk av de andre koronavaksinene (mRNA-vaksine eller virusvektorvaksine), eller som er skeptiske til bruk av nyere vaksineteknologier og heller ønsker å vente på vaksiner basert på mer tradisjonelle teknologier som proteinbaserte eller inaktiverede vaksiner. For denne gruppen vil Nuvaxovid kunne være et alternativ.

Det kan også være personer som av lege har blitt anbefalt å avstå fra videre vaksinasjon med mRNA-vaksine pga. alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon. Det er få absolutte kontraindikasjoner mot bruk av mRNA-vaksiner. Personer som tidligere har reagert allergisk på noen av innholdsstoffene, eller som har fått en alvorlig straksallergisk reaksjon etter vaksinasjon kan velge å avstå fra videre vaksinasjon med disse vaksinene. Sjelden, anafylaktiske reaksjoner er rapportert etter vaksinasjon med Comirnaty

²⁶ U.S. National Library of Medicine. (2022). A Study to Evaluate the Efficacy, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults ≥ 18 Years With a Pediatric Expansion in Adolescents (12 to < 18 Years) at Risk for SARS-CoV-2. [Clinical trials: November 2020, last updated January 2022.](#)

og Spikevax.²⁷ Det er ikke etablert hvilket innholdsstoff som har forårsaket de allergiske reaksjonene, men det mistenkes at det kan skyldes polyetylenglykol (også kalt PEG eller makrogol).²⁸ Noen land anbefaler derfor ikke vaksinasjon av personer med alvorlig straksallergi mot PEG-forbindelser eller polysorbater. Siden Nuvaxovid inneholder polysorbat 80, bør bruk av Nuvaxovid til disse pasientgruppene diskuteres med allergolog.²⁹

Peri-/myokarditt er etablert som en sjelden bivirkning etter bruk av Comirnaty og Spikevax. Det er foreløpig ikke kjent om de som har gjennomgått myokarditt eller perikarditt etter koronavaksine har risiko for gjentagelse etter neste dose. Som et føre-var-prinsipp anbefales disse pasientene å avstå fra videre vaksinasjon med mRNA-vaksine, så langt individuell vurdering av barnelege eller kardiolog tilsier en positiv nytte-ulempe balanse. Mekanismen for sammenhengen mellom vaksinasjon med mRNA-vaksine og myokarditt er ikke kjent, og tilstanden forekommer også etter koronasykdom. Det kan ikke utelukkes at selve antigenet (spike-proteinet) er involvert i utvikling av peri-/myokarditt. Det er rapportert noen få tilfeller av peri-/myokarditt fra de kliniske studiene etter vaksinasjon med Nuvaxovid uten at en sikker sammenheng er etablert,³⁰ men det kan ikke utelukkes at peri-/myokarditt i sjeldne tilfeller kan oppstå etter vaksinasjon med Nuvaxovid eller andre vaksiner basert på teknologier som benytter spike-proteinet som antigen.

Proteinbaserte vaksiner har generelt sett en god sikkerhetsprofil og har i stor utstrekning vært brukt blant gravide. Dyrestudier har ikke avdekket uønskede effekter på graviditet eller fosterutvikling ved bruk av Nuvaxovid. Selv om det teoretisk og ut fra kunnskap om andre proteinbaserte vaksiner sannsynligvis vil være trygt å anbefale gravide Nuvaxovid, er erfaringen med bruk av vaksinen i denne gruppen foreløpig begrenset. Det er betydelig mer erfaring med bruk av mRNA-vaksinene under graviditet, der studier har vist tilsvarende effekt som hos ikke-gravide, i tillegg til god sikkerhet hos både mor og barn. Bruk av Nuvaxovid under graviditet bør overveies kun dersom mRNA-vaksine ikke kan benyttes og hvis behovet for beskyttelse fra vaksinen overstiger potensiell risiko for mor og barn.

Det er begrenset erfaring med bruk av Nuvaxovid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med henblikk på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Administrasjon av Nuvaxovid under graviditet bør kun vurderes når de potensielle fordelene er større enn de potensielle risikoene for moren og fosteret. Det er ukjent om Nuvaxovid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Nuvaxovid er minimal hos ammende mødre.

9.2 Personer med alvorlig svekket immunforsvar

Personer med alvorlig svekket immunforsvar grunnet sykdom eller bruk av immundepende medikamenter har generelt dårligere respons på vaksiner sammenliknet med friske personer. I tillegg har de høyere risiko for å bli alvorlig syke dersom de blir smittet med koronaviruset. Disse pasientgruppene har vært anbefalt tre doser som grunnvaksinasjon i tillegg til oppfriskningsdose med mRNA-vaksine. Immunrespons etter vaksinasjon avhenger av mange faktorer, blant annet alder, grunn sykdom og typen behandling. I tillegg avhenger det av hvilken type vaksine som benyttes og hvilke deler av immunforsvaret som stimuleres ved vaksinasjon. Noen vaksiner gir for eksempel særlig

²⁷ FHI. (2021). Mulig økt risiko for allergisk reaksjon ved koronavaksinasjon. [Folkehelseinstituttet, oppdatert januar 2021](#)

²⁸ Cabanillas, B., Akdis, C. & Novak, N. (2021). Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of Polyethylene glycol? *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 76(6), 1217-1618. <https://doi.org/10.1111/all.14711>

²⁹ FHI. (2022). Koronavaksine - informasjon til helsepersonell. [Folkehelseinstituttet, oppdatert januar 2022](#)

³⁰ EMA. (2022). Committee for Medical Products for Human Use, Assessment report Nuvaxovid. [EMA, Assessment Report 04.01.22](#)

gode antistoffresponser, mens andre gir bedre T-celle responser. Det er generelt sparsomt med kunnskap om effekt av ulike typer koronavaksiner blant personer med alvorlig svekket immunforsvar, og data for effekt og sikkerhet i disse gruppene foreligger ikke ennå for Nuvaxovid. Siden det er stor variasjonen i graden av immunsvekkelse og hvilken del av immunforsvaret som er affisert blant de ulike pasientgruppene (antistoffrespons, cellulær respons eller begge), vil vaksiner som stimulerer ulike deler av immunforsvaret kunne bidra til bedre respons hos noen.^{31, 32} Det er behov for mer kunnskap om bruk av ulike vaksiner og kombinasjoner av vaksiner i disse pasientgruppene, noe EMA også påpeker.³³

Bruk av Nuvaxovid til personer med alvorlig svekket immunforsvar vil først og fremst være aktuelt for de som ikke har fått tilstrekkelig respons etter vaksinasjon med de andre koronavaksinene, eventuelt som grunnvaksinasjon blant nydiagnostiserte pasienter som ikke tidligere er vaksinert. I de kliniske studiene ser det ikke ut til at Nuvaxovid gir bedre antistoff- eller cellulære responser enn mRNA-vaksinene blant immunfriske, verken ved grunnvaksinasjon eller oppfriskningsvaksinasjon. Bruk av Nuvaxovid blant personer med alvorlig svekket immunforsvar bør fortrinnsvis følges opp i kliniske studier for å øke kunnskapen om effekt og sikkerhet ved bruk av disse vaksinene i disse pasientgruppene. Slik oppfølging kan være mulig å implementere i de norske studiene som følger effekt av vaksinasjon i grupper med alvorlig svekket immunforsvar. Det pågår også studier internasjonalt.^{34, 35, 36}

10 Globalt perspektiv

Som tidligere nevnt i flere av Folkehelseinstituttets besvarelser om videre vaksinasjon i Norge, vil den beste anvendelsen av vaksiner i et globalt perspektiv være å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer alvorlig før man tilbyr ytterligere doser i Norge eller andre land med en allerede høy vaksinasjonsdekning. I august 2021 oppfordret FN, IMF, Verdensbanken, WHO og WTO til internasjonal forpliktelse og støtte for at alle verdens land skulle oppnå at minst 40 % av innbyggerne skulle ha mottatt minst én vaksinedose innen utgangen av 2021. Dette målet er langt fra nådd. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien gjør det enda viktigere at Norge ikke mottar flere doser enn vi trenger til enhver tid. Dette må skje samtidig som vi jobber internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon, samt å fortsette å donere de dosene vi selv kan avstå. Gitt at det antatte behovet for Nuvaxovid i Norge er lavt, bør muligheter for videre donasjon vurderes. Nuvaxovid distribueres ved 2-8 grader, som gjør den enklere å distribuere i land med dårligere utbygd infrastruktur til forskjell fra mRNA-vaksinene som har krevende frysekjeder.

³¹ Bonelli, M., Mrak, D., Tobudic, S., Sieghart, D., Koblischke, M., Mandl, P., ... Aletaha, D. (2021). Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomized controlled trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.05.21263125>

³² Jyssum, I., Kared, H., Tran, T. T., Tveter, A. T., Provan, S. A., Sexton, J., ... Goll, G. L. (2021). Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *The Lancet Rheumatology*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00394-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00394-5)

³³ EMA. (2021). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial courses and boosters. *European Medicines Agency*, 07.12.21

³⁴ U.S. National Library of Medicine. (2021). A Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of a COVID-19 Vaccine in People Living With HIV at Risk for SARS-CoV-2 (COVID-19) (COVID-19). *Clinical Trials: November 2021, last updated December 2021*

³⁵ University of Birmingham. (2021). New study to test third COVID-19 vaccine for people with weakened immune systems. <https://www.birmingham.ac.uk/news/latest/2021/08/octave-duo-booster-jab-covid-immunosuppressed.aspx>

³⁶ EMA. (2022). Committee for Medical Products for Human Use, Assessment report Nuvaxovid. *EMA, Assessment Report 04.01.22*