



# Medicinsk teknologivurdering af covid-19 vaccination



Høringsversion

Høringsversion

© Sundhedsstyrelsen, .  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

Elektronisk ISBN: [xx]  
Den trykte versions ISBN: [xx]  
ISSN: [xx]

Sprog: Dansk  
Version: [xx]  
Versionsdato: [x.xx.xxxx]  
Format: pdf  
Foto: [Tekst ] - og;

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,  
[Måned og år]

## 1. Sammenfatning [skrives efter høring]

HØRINGSVERSION

# Indhold

<b>1. Sammenfatning [skrives efter høring]</b>	<b>3</b>
<b>2. Introduktion</b>	<b>6</b>
2.1. Baggrund	6
2.2. Formål	6
2.2.1. Hovedfokus og afgrænsning	7
2.3. Organisering af arbejdet	8
<b>3. Sars-CoV-2 relateret sygdomsbyrde i Danmark</b>	<b>9</b>
3.1. Om SARS-CoV-2	9
3.2. Symptomer og forløb ved covid-19	9
3.2.1. Risikofaktorer for et alvorligt forløb med covid-19	10
3.2.2. Covid-19 hos gravide	10
3.2.3. Senfølger	11
3.3. Covid-19 epidemien i Danmark	12
3.4. Covid-19 sygdomsbyrde	17
3.4.1. Smittede med SARS-CoV-2	17
3.4.2. Indlagte pga. covid-19	18
3.5. Forebyggelse af covid-19 sygdom i Danmark	23
3.5.1. Vaccination mod covid-19 i Danmark	23
3.5.2. Vaccineeffektivitet i Danmark	26
3.5.3. Number needed to vaccinate	28
3.5.4. Immunitet mod covid-19	29
3.6. Forventninger til epidemien fremadrettet	30
<b>4. Vaccineteknologi</b>	<b>31</b>
4.1. Vaccinetyper	31
4.1.1. Vaccinernes virkningsmekanisme	31
4.2. EU godkendte vacciner	31
4.2.1. Lægemiddelmyndighedernes godkendelse	33
4.2.2. Overvågning af sikkerhed efter markedsføring	33
4.2.3. Opdatering af vacciner i henhold til cirkulerende varianter	33
4.3. Covid-19-vacciner anvendt i Danmark	33
4.4. Effekt og sikkerhedsdata fra EMA vedrørende de fem EU-godkendte vacciner	34
4.4.1. Comirnaty®	34
4.4.2. Spikevax®	35
4.4.3. Kostaive®	36
4.4.4. Nuvaxovid®	37
4.4.5. Bimervax®	38
4.5. Evidensgennemgang af studier om effekt og sikkerhed af covid-19 vaccination	39
4.5.1. Metode	39
4.5.2. Resultater	42
4.6. Forventninger til fremtidige covid-19 vacciner	45
4.7. Opsummering	46

<b>5. Sundhedsøkonomi</b>	<b>47</b>
5.1. Modelbeskrivelse	47
5.2. Gennemgang af sundhedsøkonomisk litteratur vedrørende covid-19-vaccination	52
5.2.1. Metode	52
5.2.2. Resultater af litteraturgennemgangen	53
5.2.3. Primære økonomiske analyser	53
5.2.4. Opsummering af litteraturgennemgang	54
5.3. Sundhedsøkonomisk analyse af covid-19-vaccination i Danmark	55
5.4. Datagrundlag for den sundhedsøkonomiske analyse	55
5.4.1. Datagrundlag: Forbrug af ydelser	55
5.4.2. Datagrundlag: Omkostninger til sundhedsydelser	56
5.4.3. Effektsiden: vundne leveår	57
5.5. Økonomisk analyse af vaccinationsprogrammet	58
5.5.1. Omkostningssiden: Samlede omkostninger fordelt på ydelser	58
5.5.2. Effektsiden: Vundne leveår	59
5.5.3. Omkostningseffektiviteten af vaccinationsprogrammet	59
5.5.4. Følsomhedsanalyser	61
5.6. Svagheder ved analysen	64
5.7. Opsamling på den sundhedsøkonomiske analyse	65
<b>6. Målgruppeanalyse og etiske overvejelser</b>	<b>66</b>
6.1. Metodebeskrivelse og datagrundlag	66
6.2. Vaccinationstilslutning	66
6.3. Vaccinationsvillighed blandt danskerne	67
6.3.1. Bekymring for at få covid-19	67
6.3.2. Befolkningsgrupper med lavere vaccinationstilslutning	67
6.4. Betydning af logistiske faktorer for at målgruppen lader sig vaccinere	68
6.5. Etiske overvejelser om ændringer i vaccinationsprogrammet mod covid-19	69
6.6. Opsamling	69
<b>7. Projektorganisation</b>	<b>71</b>
7.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe	71
7.2. Bidragsydere til kapitler	72
<b>8. Referenceliste</b>	<b>73</b>
<b>9. Bilag</b>	<b>81</b>
Bilag 1: Beregning af "number needed to vaccinate" for personer på 65 år og derover	81
Bilag 2: Oversigter over bivirkninger	83
Bilag 3: Evidensgennemgang vedr. effekt og sikkerhed	89
Bilag 4: Den epidemiologiske model	102
Bilag 5: Bilag til kapitlet om sundhedsøkonomi	113

## 2. Introduktion

### 2.1. Baggrund

Det danske vaccinationsprogram mod covid-19 har eksisteret siden slutningen af december 2020, og det oprindelige massevaccinationsprogram var en central del af den danske pandemihåndtering.

I løbet af de seneste år har SARS-CoV-2 virusset ændret sig og generelt forårsaget mildere og færre indlæggelseskrævende sygdomsforløb, end det var tilfældet under pandemien. Målgrupperne for vaccinationsprogrammet er i takt hermed blevet gradvist indskrænket, og covid-19 vaccination er siden efterår og vinter 2022/23 blevet tilbudt som en del af det årlige sæsonvaccinationsprogram.

Arbejdet med nærværende medicinske teknologivurdering baserer sig på en bevilling på finansloven for 2024 og blev sat i gang med udgangspunkt i en forventning om, at SARS-CoV-2 på nuværende tidspunkt ville have stabiliseret sig som en sæsonbetinget virus med en velkendt og stabil smitsomhed og alvorlighed. Derudover var der en forventning om, at der ville være godkendt flere og nye vaccinetyper mod forebyggelse af covid-19, end det er tilfældet.

Selv om disse forventninger ikke er opfyldt, vurderer Sundhedsstyrelsen, at det på nuværende tidspunkt er fagligt relevant at gøre status på sygdomsbyrden af covid-19 i Danmark og estimere forebyggelsespotentialer ved vaccination imod covid-19 med det formål at formulere anbefalinger for vaccination mod covid-19 med et vist tidsmæssigt perspektiv. Denne status kan desuden bidrage til at skabe stabilitet omkring programmet i de kommende år.

### 2.2. Formål

En medicinsk teknologivurdering er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende en medicinsk teknologi. Sædvanligvis udføres MTV'er *forud for* en eventuel ibrugtagning af en given teknologi, og denne medicinske teknologivurdering af vaccination mod covid-19 adskiller sig således ved, at der allerede er implementeret et vaccinationsprogram mod covid-19.

Denne MTV skal således forholde sig dels til erfaringerne med det eksisterende program, dels – og primært – udgøre det faglige grundlag for, at Sundhedsstyrelsen kan formulere anbefalinger for programmet fremadrettet og foretage eventuelle justeringer. MTV'en skal desuden beskrive de usikkerheder, der er for både udbredelsen af SARS-CoV-2 og alvorligheden af covid-19 i de kommende år.

Det konkrete formål med MTV'en er således at beskrive sygdomsbyrden med SARS-CoV-2 i Danmark i årene efter pandemien afslutning, at vurdere omkostningseffektiviteten af vaccination af forskellige målgrupper baseret på alder og at vurdere effekten og sikkerheden ved de tilgængelige vacciner, herunder beskrive de væsentligste usikkerheder, der relaterer sig til de tre temaer. MTV'en skal ligeledes sætte rammerne for det format, som data vedr. sygdomsbyrden relateret til covid-19 og de tilgængelige vacciner rapporteres i fremover, og forventningen er således, at udvalgte dele af MTV'en kan blive opdateret, når situationen tilsiger det, fx ved markante ændringer i sygdomsbilledet eller ved godkendelse af nye vacciner.

### 2.2.1. Hovedfokus og afgrænsning

Fokus for MTV'en er af praktiske og ressourcemæssige hensyn for nuværende indskrænket til at belyse de sundhedsmæssige, økonomiske og etiske aspekter ved vaccination af målgruppen på 65 år og derover samt at tilvejebringe datagrundlaget for en vurdering af, om aldersgrænsen på 65 år fortsat er fagligt meningsfuldt. Derudover forholder MTV'en sig til risikoen ved covid-19 for gravide og grundlaget for forebyggelse med vaccination.

MTV'en skal udgøre det faglige grundlag for besvarelsen af følgende hovedspørgsmål:

1. Hvilke aldersgrupper i den nuværende målgruppe bestående af ældre på 65 år og derover skal fortsat inkluderes som målgrupper for covid-19 vaccination?
2. Skal raske gravide fortsat tilbydes vaccination mod covid-19?
3. Hvilke(n) covid-19-vaccine(r) skal fremover anvendes i det nationale vaccinationsprogram mod covid-19?

Fokusset i relation til spørgsmål 1 begrundes i, at den aldersdefinerede målgruppe udgør den langt største af de målgrupper, der tilbydes covid-19-vaccination, og at alder udgør den væsentligste selvstændige risikofaktor for et alvorligt sygdomsforløb og død som følge af covid-19.

Spørgsmål 2 begrundes i, at Sundhedsstyrelsen vurderer, at det bør afdækkes, hvor stor risikoen for negative graviditetsudfald som følge af covid-19 er for raske gravide, og som konsekvens heraf hvor stor den forebyggende effekt af vaccination af gravide forventes at være. Dette skal ses i lyset af, at flere lande i Europa, herunder Tyskland, Holland og fra efteråret 2025 Storbritannien ikke længere anbefaler rutinemæssig booster vaccination mod covid-19 til gravide uden øget risiko.

Gravide behandles primært i kapitlet om sygdomsbyrde og vaccineteknologi, men er ikke omfattet af den sundhedsøkonomiske analyse, primært fordi det epidemiologiske grundlag for eventuelle beregninger ikke er inkluderet i MTV'en.

Spørgsmål 3 begrænser sig til de på nuværende tidspunkt EU-godkendte mRNA-vacciner, Comirnaty® og Spikevax® og de proteinbaserede vacciner Bimervax® og Nuvaxovid®.

Målgruppen for sæsonvaccinationsprogrammet bestående af personer i alderen 18-64 år i øget risiko for et alvorligt forløb af covid-19 vil for fuldstændighedens skyld kort blive beskrevet i kapitlet om sygdomsbyrde, men den øvrige MTV beskæftiger sig ikke med denne målgruppe. Det skyldes blandt andet, at der er tale om en meget heterogen gruppe, hvorfor en beskrivelse af sygdomsbyrden i den vil være forbundet med væsentlige udfordringer og usikkerheder. En snævrere afgrænsning af gruppen vil kræve en meget præcis risikovurdering for hver af de undergrupper, der er omfattet, og i praksis vil det medføre en risiko for, at enkeltpersoner med en relativt høj risiko for alvorlig covid-19 sygdom ekskluderes fra målgruppen.

Forventningen er således, at målgruppen bestående af personer 18-64 år i øget risiko fortsat omfattes af anbefalingerne for vaccination.

MTV'en beskæftiger sig heller ikke med vaccination af børn under 18 år, da gruppen af børn, der er i øget risiko for et alvorligt forløb af covid-19, er ganske lille. Dansk Pædiatrisk Selskab har udarbejdet retningslinjer for hvilke børn, der anbefales at tage imod et tilbud om gratis vaccination i et sæsonvaccinationsprogram.

MTV'en beskæftiger sig med data relateret til årene 2022, 2023 og 2024. Tidsafgrænsningen er valgt, dels fordi omikron siden 2022 har været den dominerende variant af SARS-CoV-2 herhjemme, og den kliniske sygdom og den samlede sygdomsbyrde som konsekvens heraf blev mindre alvorlig, dels for at afgrænse perioden til de år, hvor vaccination mod covid-19 "overgik" til at være en del af sæsonvaccinationsprogrammet.

MTV'en beskæftiger sig ikke med organisation, sådan som det sædvanligvis er tilfældet i MTV'er. Det skyldes, at der som nævnt er tale om et allerede implementeret vaccinationsprogram, og at formålet med MTV'en er at danne grundlag for en vurdering af hhv. målgrupper og anvendte vacciner og ikke selve organiseringen af udrulningen af programmet.

### 2.3. Organisering af arbejdet

Til at rådgive Sundhedsstyrelsen i arbejdet med denne MTV er der nedsat en arbejdsgruppe med deltagere fra Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd. Arbejdsgruppernes sammensætning fremgår af kapitel 6.

Statens Serum Institut (SSI) har bidraget betydeligt med data og ekspertise til kapitlet om den covid-19-relaterede sygdomsbyrde i Danmark, og VIVE har udarbejdet kapitlet med den sundhedsøkonomiske analyse, hvortil SSI også har bidraget med den epidemiologiske modellering, der ligger til grund for de sundhedsøkonomiske beregninger.

Kapitlet omhandlende målgruppe er blandt andet bygget på undersøgelser gennemført af hhv. SSI, Epinion og Rambøll.

Sundhedsstyrelsen har været hovedforfatter på alle kapitler fraset sundhedsøkonomi.

MTV'ens hovedkonklusioner og de heraf afledte faglige anbefalinger har været drøftet i Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd i foråret 2025.

## 3. Sars-CoV-2 relateret sygdomsbyrde i Danmark

I dette kapitel beskrives karakteristika for SARS-CoV-2 og sygdommen covid-19, samt den covid-19 relaterede sygdomsbyrde i Danmark i perioden januar 2022 til februar 2025. Herefter beskrives forebyggelse af covid-19, herunder vaccination.

### 3.1. Om SARS-CoV-2

Hvis man bliver syg med covid-19, skyldes det en infektion i luftvejene med SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) er en RNA-virus, der tilhører coronavirus-familien. Der findes flere forskellige typer af coronavirus, hvoraf de fleste kun forårsager milde forkølelser. Dog kan enkelte typer føre til alvorlige luftvejsinfektioner med risiko for hospitalsindlæggelse og dødsfald til følge(1). SARS-CoV-2 er en såkaldt zoonose, hvilket betyder, at virus smitter både dyr og mennesker(2). SARS-CoV-2 koder for fire strukturelle proteiner S (Spike), E (Envelope), M (Membran) og N (Nucleocapsid). Spikeproteinet sidder på overfladen af virus og dets funktion er at binde sig til receptoren ACE2 (Angiotensin-converting-enzyme 2) på overfladen af kroppens celler, så virus kan trænge ind i cellen. Spikeproteinet er et primært mål for kroppens immunforsvar(3).

SARS-CoV-2 smitter gennem luften via aerosoler, som er små dråber, der dannes ved udånding og særligt spredes ved hoste, nys, tale, sang og fysisk aktivitet. Virus kan også smitte ved direkte eller indirekte kontakt. Inkubationstiden er ofte 3-4 dage, men varierer fra 2 til 14 dage. Man smitter typisk fra et par dage inden man bliver syg til et par dage efter, men den smitsomme periode kan afhænge af sygdommens sværhedsgrad, tidligere immunitet gennem vaccination eller tidligere infektion. Personer med milde eller slet ingen symptomer kan også smitte, men i mindre grad(4).

SARS-CoV-2 er en ustabil virus, der ændrer sig over tid, hvorved der kan opstå nye varianter. Som oftest har disse ændringer i virus ikke nogen betydning, men sommetider fører ændringerne til påvirkning af virussens evne til fx at sprede sig eller lede til mere alvorlig sygdom. Ændringer i virus kan også have betydning for, hvor godt en vaccine beskytter mod covid-19. SARS-CoV-2 ændrer sig bl.a. ved, at der sker mutationer i virus' arvemateriale, når virus danner kopier af sig selv for at kunne dele sig, og ved såkaldt rekombination. Ved rekombination blandes det genetiske materiale fra to forskellige SARS-CoV-2 varianter, så der opstår en helt ny variant. Det kan ske, hvis en celle er inficeret med to forskellige varianter på samme tid. Fremkomsten af nye varianter overvåges af WHO, og varianter, der er bekymrende, fx pga. øget evne til at smitte eller give alvorlig sygdom, benævnes "variants of concern" (VOC)(5).

### 3.2. Symptomer og forløb ved covid-19

Infektion med SARS-CoV-2 kan forløbe uden symptomer, men de fleste, der bliver smittet, oplever milde symptomer, der går over af sig selv i løbet af 3-7 dage. Det drejer sig fx om hoste, træthed, feber, hovedpine, muskelsmerter, stoppet eller løbende næse og midlertidigt tab af lugtesans. Andre symptomer kan være kvalme, opkast eller diarre.

I alvorlige tilfælde påvirkes de nedre luftveje med lungebetændelse, der kan kompliceres af respirationssvigt med behov for ilttilskud og mekanisk ventilation. Andre alvorlige komplikationer omfatter blodpropper (fx i lunger eller i form af slagtilfælde), cirkulatorisk shock, komplikationer fra hjertet og

hjernen. Alvorlig sygdom udvikler sig normalt cirka en uge efter symptomernes begyndelse. Børn kan i meget sjældne tilfælde udvikle feber og multiorganpåvirkning 2-6 uger efter overstået infektion ("Multisystem inflammatory syndrome in children" (MIS-C))(4).

Behandlingen af alvorlig covid-19 er understøttende i form af ilttilskud eller respiratorbehandling. Patienter, der er i særlig høj risiko for et alvorligt forløb med covid-19, eller patienter, der har udviklet alvorlig covid-19, kan behandles med antivirale og antiinflammatoriske lægemidler(6).

Risikoen for et alvorligt forløb ved covid-19 er faldet over tid siden starten af covid-19 pandemien(7) og som følge af vaccination.

### 3.2.1. Risikofaktorer for et alvorligt forløb med covid-19

En række tilstande øger risikoen for et alvorligt forløb ved covid-19(8). Høj alder er identificeret som den vigtigste selvstændige risikofaktor for at udvikle et alvorligt forløb, og særligt personer i alderen 80 år og derover er i øget risiko(9).

Flere andre risikofaktorer associeres med højere risiko for et alvorligt forløb af COVID-19. De mest veldokumenterede risikofaktorer inkluderer kroniske sygdomme som diabetes, hjerte-kar-sygdomme, kronisk lungesygdom, fedme og nedsat immunforsvar (f.eks. ved cancer, organtransplantation eller immunsupprimerende behandling)(10). En række andre tilstande som rygning og Downs syndrom er også vist at øge risikoen for et alvorligt forløb.

Derudover har fysisk skrøbelighed ("frailty") vist sig at være en selvstændig risikofaktor for alvorlige forløb(11) og flere studier har rejst spørgsmål ved, om det i virkeligheden er den underliggende skrøbelighed – fysisk, kognitiv eller social – snarere end selve infektionen, der er afgørende for et alvorligt COVID-19-forløb. Begrebet "frailty" dækker over nedsat fysiologisk reserve og modstandskraft over for stressorer, som f.eks. en infektion med SARS-CoV-2(12).

Alder og andre risikofaktorer interagerer ofte, men selv efter justering for alder forbliver flere af disse risikofaktorer associeret med en øget risiko for hospitalsindlæggelse, intensivbehandling og død.

Personer med risikofaktorer udvikler oftere alvorlige symptomer som pneumoni, respirationssvigt og behov for iltbehandling eller intensiv terapi. De har også højere risiko for komplikationer som nyresvigt og sekundære infektioner(13). Selvom risikoen for et alvorligt forløb af covid-19 således er øget ved ovennævnte tilstande, vil de fleste med øget risiko - i lighed med andre - opleve mild sygdom, der går over af sig selv.

### 3.2.2. Covid-19 hos gravide

Gravide oplever generelt de samme symptomer på covid-19 som ikke-gravide, med feber og hoste som de mest almindelige symptomer(14), men en infektion med SARS-CoV-2 har været associeret med øget risiko for en række komplikationer for både gravide og fostre.

#### Komplikationer hos den gravide den gravide

Siden starten af covid-19-pandemien er smitte med SARS-CoV-2 under graviditeten blevet associeret med en øget risiko for komplikationer, herunder øget risiko for præterm fødsel, behov for intensiv behandling, mekanisk ventilation samt en højere risiko for død, sammenlignet med gravide der ikke er smittet(11,15-17).

En række studier, foretaget inden omikron blev den dominerende variant, har identificeret flere risikofaktorer for svære covid-19 forløb blandt gravide, defineret som indlæggelse på intensiv afdeling, viral pneumoni og/eller behov for ilttilskud. Det drejer sig om risikofaktorerne gestationel diabetes mellitus, overvægt eller fedme, ikke-hvid etnicitet, høj maternel alder, hypertension, diabetes, astma og autoimmune lidelser(18-22).

Flere store observationelle studier og systematiske reviews fra november 2021 og frem, svarende til tidspunktet for introduktionen af omikron, har imidlertid vist, at smitte med omikron hos gravide er forbundet med en markant lavere risiko for alvorlige covid-19-forløb, herunder indlæggelse på intensivafdelinger, færre komplikationer og mindre risiko for død sammenlignet med tidligere varianter(23-30).

Et amerikansk studie viste et stort fald i risiko for alvorlige forløb ved smitte med omikron (1,8 %) sammenlignet med tidligere SARS-CoV-2-varianter såsom præ-delta (13,3 %), (sv.t. perioden fra marts 2020 – maj 2021) og delta (24,1 %), (sv.t. perioden fra juli 2021 – december 2021)(20). En lignende lav risiko blev set både i et andet amerikansk prospektivt studie og et fransk-schweizisk registerstudie, hvor kun omkring 1 % af kvinderne der var smittet med omikron havde alvorlige komplikationer(22,24).

I et multicenter prospektivt studie af 4.618 kvinder, udført mens omikron var dominerende, fandt man, at infektion med SARS-CoV-2 ikke var associeret med øget mortalitet. Der blev kun fundet en forskel mellem inficerede og ikke-inficerede gravide for et sammensat endepunkt bestående af maternel morbiditet og mortalitet, hvor forskellen primært var drevet af en forskel i indlæggelseslængde. Et andet studie med 4.738 gravide kvinder fra samme periode viste ingen signifikant forskel i maternel morbiditet mellem inficerede og ikke-inficerede gravide(21).

#### Komplikationer relateret til fosteret

SARS-CoV-2 smitte under graviditet før omikron blev dominerende har ligeledes været associeret med alvorlige komplikationer hos fosteret, herunder en øget risiko for intrauterin fosterdød (31-33): Et skandinavisk studie, der inkluderede 389.949 fødsler, hvoraf 1.013 var dødfødsler (defineret som fosterdød efter 22 fuldendte graviditetsuger), fandt således en næsten 2,5 gange øget risiko for dødfødsel efter smitte med SARS-CoV-2. Risikoen var højest i den periode hvor Delta-varianten var dominerende. Studiets data dækker dog kun de første måneder af perioden hvor omikron var dominerende, hvorfor antallet af dødfødsler var for lavt til at vurdere risikoen specifikt herfor i denne periode(29).

Patofysiologien bag intrauterin fosterdød ved infektion med SARS-CoV-2 er beskrevet gennem histologiske undersøgelser af placenta, hvor man har identificeret den såkaldte SARS-CoV-2 placentitis(34). Fosterdød forårsaget af SARS-CoV-2 placentitis indtraf typisk i andet eller tredje trimester af graviditeten, ofte inden for 21 dage efter diagnosen eller symptomdebut af covid-19, uden at der blev påvist nogen sammenhæng med sværhedsgraden af covid-19 hos den gravide(35,36).

Smitte med omikron under graviditet har imidlertid vist signifikant mindre risiko for dødfødsel og præterm fødsel sammenlignet med tidligere covid-19 varianter(37,38). Antallet af dødfødsler har i de refererede studier af gravide med covid-19 i perioden, hvor omikron har været dominerende været så små, at det ikke har været muligt for forfatterne at foretage statistisk analyse på dem(28,34,35).

#### 3.2.3. Senfølger

Covid-19 kan i nogle tilfælde give anledning til senfølger ('long-covid'), hvor man oplever fortsatte symptomer længe efter, at infektionen er overstået. Det kan f.eks. dreje sig om fortsat åndenød, kronisk

træthed og koncentrationsbesvær, eller bryst smerter. Sundhedsstyrelsen anser senfølger som vedvarende symptomer i mere end 12 uger efter den påbegyndte infektion(39). Risikofaktorer i forhold til at udvikle senfølger omfatter bl.a. kvindeligt køn, højt BMI, rygning, kroniske sygdomme og et alvorligt forløb af covid-19(4). Flere studier, både danske og udenlandske, har endvidere fundet en lavere risiko for udvikling af senfølger efter smitte med omikron-varianten i forhold til smitte med tidligere varianter (40-43) og andre studier peger endvidere på, at primærvaccination mod covid-19 beskytter mod udvikling af senfølger(44-46).

### 3.3. Covid-19 epidemien i Danmark

Forekomsten af SARS-CoV-2 i Danmark overvåges hele året, og data offentliggøres fortsat hver uge på Statens Serums Instituts (SSI) hjemmeside(47). Overvågningsdata stammer fra forskellige epidemiologiske og virologiske datakilder, herunder antallet af laboratoriepåviste SARS-CoV-2-tilfælde i Danmark fra den danske mikrobiologidatabase (MiBa) (48,49), overvågning af SARS-CoV-2 i spildevand(50), samt antallet af indlagte og døde pga. covid-19 ved udtræk fra Landspatientregistret (LPR) (51) og CPR-registret(52). I forbindelse med overvågningen følges udviklingen af SARS-CoV-2-virusvarianter også via helgenomsekventering af udvalgte SARS-CoV-2 positive prøver(53).

På baggrund af data fra den nationale overvågning af covid-19 vises i figur 1 et overblik over covid-19 epidemien i Danmark fra marts 2020 og frem til februar 2025. Af figuren fremgår antal personer med en positiv test for SARS-CoV-2 og antal indlagte pga. covid-19, samt væsentlige nedslag i epidemien, herunder skift i dominerende virusvarianter, ændringer i teststrategi og opstart af vaccinationsindsatser mod covid-19.

Som det fremgår af figur 1 har SARS-CoV-2 givet anledning til flere smittebølger i Danmark. Smittebølgerne har været drevet af overordnet fire forskellige dominerende varianter af SARS-CoV-2 (Wuhan, Alfa, Delta og omikron), samt efterfølgende subvarianter af omikron (se figur 2).

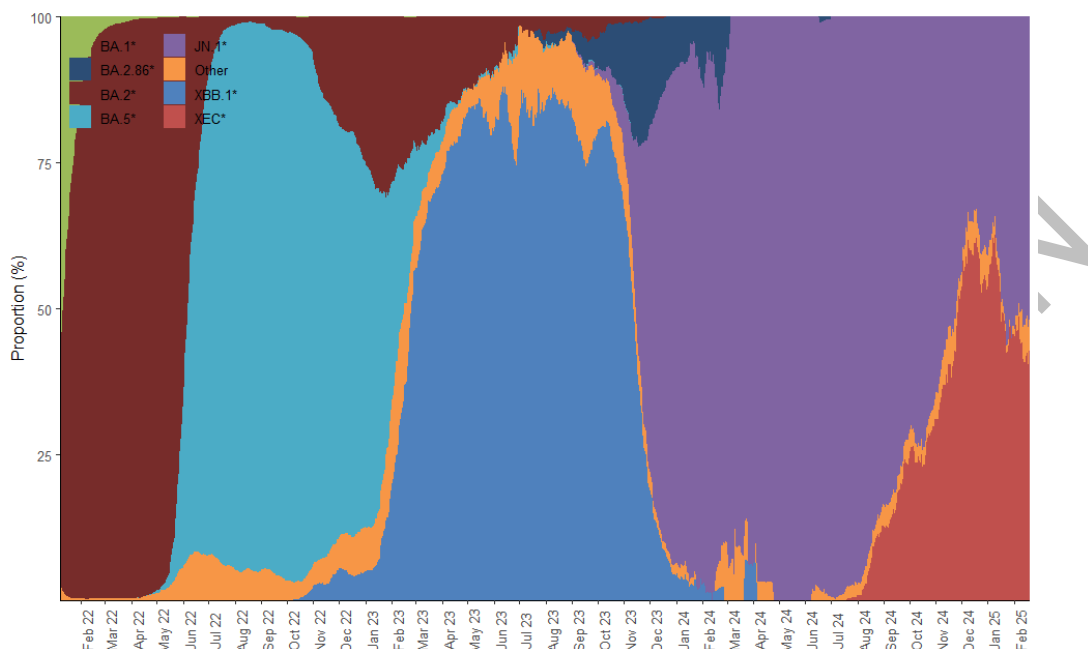
De forskellige varianter af SARS-CoV-2 har givet anledning til varierende grader af smitte og alvorlig sygdom i den danske befolkning. Dette som følge af forskelle i varianternes karakteristika (smitsomhed og alvorlighed), og udbredelsen og kvaliteten af den opbyggede immunitet i befolkningen fra hhv. infektion med SARS-CoV-2 (erhvervet immunitet) og vaccination mod covid-19 (induceret immunitet). Derudover har forskelle i den smitteforebyggende adfærd i befolkningen og evt. restriktioner i samfundet også påvirket, hvor mange der er blevet smittet med SARS-CoV-2.

Med introduktionen af omikron i november 2021 fik vi et radikalt skift i den danske covid-19 epidemi, med fremvækst af en mere smitsom men også mindre sygdomsfremkaldende virusvariant. Omikron gav i vinteren 2021/22 anledning til en omfattende smittebølge, hvilket førte til, at vi i Danmark fik opbygget en ganske betydelig befolkningsimmunitet som følge af infektion med SARS-CoV-2.

Omikron har sidenhen været den dominerende virusvariant i Danmark, med udvikling af forskellige undervarianter undervejs (se figur 2). Siden introduktionen af omikron har udviklingen i den danske covid-19 epidemi tilnærmet sig et mønster, der ligner noget vi kender fra andre smitsomme luftvejsvira, som fx influenzavirus, med en vis sæsonvariation, hvor smitten med SARS-CoV-2 er mest udbredt om efteråret og vinteren. Undervarianter af omikron har dog også siden begyndelsen af 2022 givet anledning til mindre smittebølger uden for den vanlige sæson for luftvejsinfektioner.

Figur 2 viser de dominerende undervarianter af omikron i perioden januar 2022 til februar 2025. Når en undervariant udgør ca. 25% af de sekventerede SARS-CoV-2 prøver, bliver den typisk dominerende kort tid efter.

**Figur 2: Dominerende undervarianter af omikron i Danmark fra januar 2022 til ultimo februar 2025**



Den første undervariant af omikron, der blev observeret i Danmark, var BA.1\*, som hurtigt blev efterfulgt af BA.2\*. Med BA.2\* fulgte i starten af 2022 den hidtil største smittebølge i den danske covid-19 epidemi (se figur 1). I juni 2022 blev BA.5\* dominerende og gav anledning til smittebølger henover sommer, efterår og vinter 2022.

Omikron har sidenhen fortsat med at tilegne sig nye egenskaber gennem mutationer eller ved rekombination af to undervarianter.

Subvarianten XBB.1\* er et eksempel på en rekombination af to omikronundervarianter. XBB.1\* blev først observeret i Danmark i efteråret 2022 og nåede 25% af de sekventerede SARS-CoV-2 prøver i februar 2023. XBB.1\* blev herefter hurtigt dominerende med en epidemitop i foråret 2023. Den rekombinante omikron-variant, XBB.1\*, og de efterfølgende subvarianter heraf, har ud over en øget smitsomhed, også mange mutationer i spikeproteinet på SARS-CoV-2.

BA.2.86\* blev registreret i juli 2023 og voksede frem hen over sensommeren og efteråret 2023. BA.2.86\* er en undervariant af BA.2\*, der ligesom XBB.1\* er kendetegnet ved at have mange mutationer i Spikeproteinet. JN.1\* overtog fra november 2023 og skabte en stor smittebølge i vinteren 2023/24. JN.1\* var efterfølgende den dominerende undervariant af omikron i første halvdel af 2024.

Siden efteråret 2024 er specielt rekombinanten XEC\* og subvarianter heraf vokset frem og blevet dominerende. Til forskel fra 2023 og fremkomsten af fx BA.2.86, som adskilte sig markant fra de daværende cirkulerende varianter, har XEC\* og subvarianter heraf, kun ganske få ændringer i

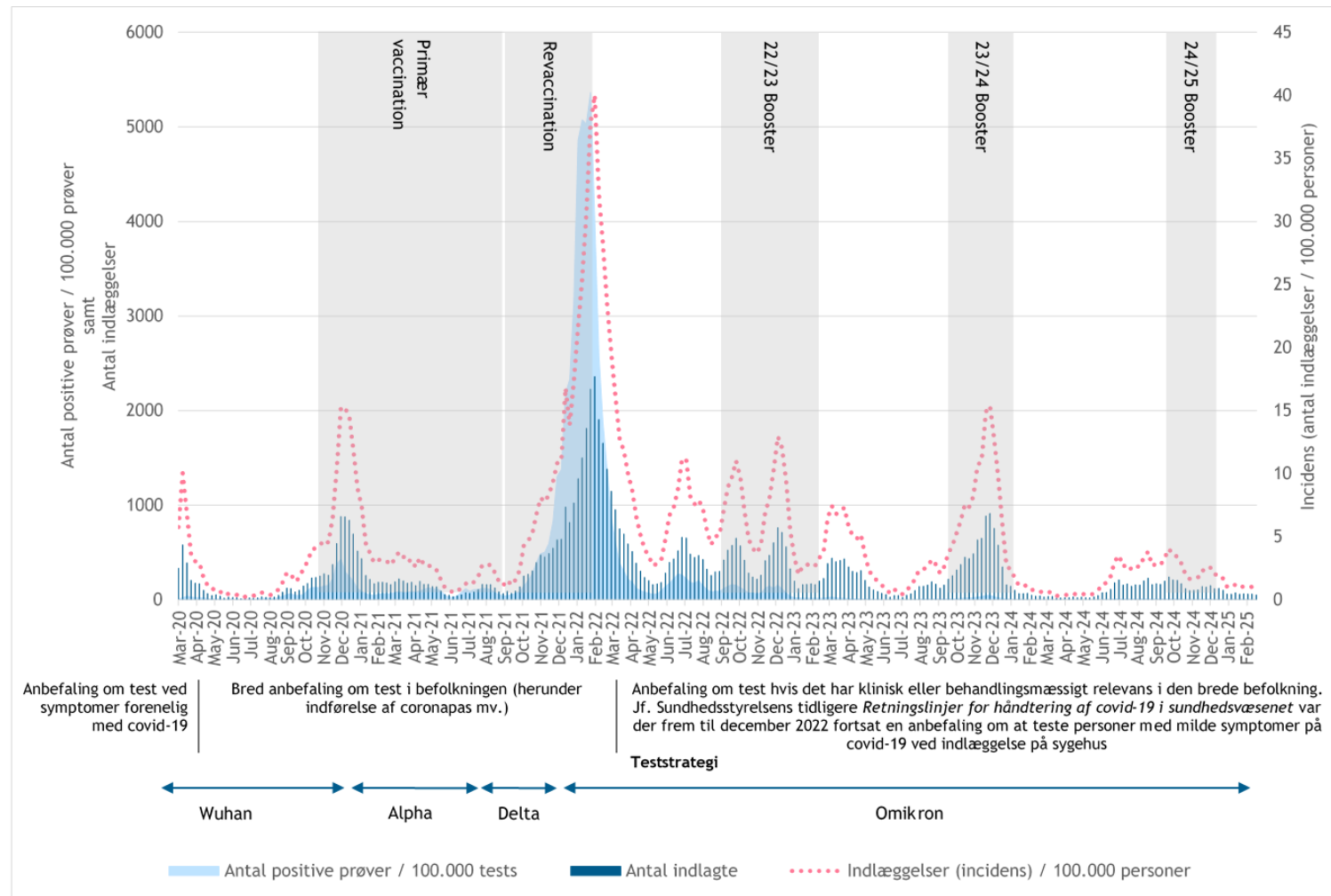
spikeproteinet i forhold til de allerede cirkulerende varianter. Med introduktionen af XEC\* og undervarianter er smittebølgerne sideløbende aftaget (se figur 1).

Perioden siden introduktionen af omikron og frem vurderes som den mest repræsentative for epidemiudviklingen i de kommende år i Danmark (se afsnit 2.6 vedr. forventninger til epidemien fremadrettet), hvorfor data i nedenstående afsnit vedr. covid-19 sygdomsbyrden opgøres for denne periode.

HØRINGSVERSION

**Figur 1: Antal personer testet positiv for SARS-CoV-2 med PCR-test, antal indlagte med covid-19 på sygehuse samt forskellige variantbølger i perioden fra marts 2020 og frem til februar 2025**

HØRINGSVERSION



### 3.4. Covid-19 sygdomsbyrde

Antal personer smittet med SARS-CoV-2 overvåges, jf. ovenstående, via den danske mikrobiologidatabase (MiBa), hvor det registreres hvor mange personer, der testes og tester positive for SARS-CoV-2 ved en PCR-test.<sup>1</sup> Antal indlagte med en positiv test for SARS-CoV-2 opgøres ved træk fra Landspatientregisteret (LPR) (51), som automatisk sammenkøres med MiBa.

Nedenfor gennemgås covid-19 sygdomsbyrden i Danmark for personer på 65 år og ældre. Den covid-19 relaterede sygdomsbyrde belyses ud fra data vedr. antal personer indlagt pga. covid-19, antal personer indlagt på intensiv afdeling, samt antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2.

Data opgøres for perioden januar 2022 til februar 2025. Skæringsdatoen i januar 2022 er valgt, da den, jf. ovenstående afsnit, er tilnærmelsesvist sammenfaldende med introduktionen af omikron.

#### 3.4.1. Smittede med SARS-CoV-2

Siden SARS-CoV-2 første gang blev konstateret i Danmark og frem til april 2025 er der registreret omkring 3,5 millioner bekræftede tilfælde (inkl. re-infektion) med SARS-CoV-2 i Danmark. (54) Den *registrerede forekomst* af personer smittet med SARS-CoV-2 har varieret markant fra pandemiens start og frem til primo 2025, særligt fra år 2022 til 2023. I 2022 blev der fx registreret mere end 2,5 millioner positive test for SARS-CoV-2, mens tallet i 2023 var på 45.000.

I Tabel 1 opgøres antallet af positive tests for SARS-CoV-2 for 2022 og 2023, fordelt på alder fra 65 år og op. Af tabellen fremgår der, for alle aldersgrupper, et betydeligt fald i antal positive PCR-tests, fra 2022 til 2023. Faldet er dog mest markant for de 65-69-årige. En del af faldet i antal positive tests for SARS-CoV-2 kan tilskrives det høje niveau af smitte i starten af 2022, som følge af introduktionen af omikron. Tallene skal dog også læses med det betydelige forbehold, at der i løbet af 2022 sker en række markante ændringer i de retningslinjer, der angiver, hvornår man bør teste for SARS-CoV-2, hvilket medfører et markant fald i antal udførte PCR-tests for SARS-CoV-2(55).

---

<sup>1</sup> Antallet af tilfælde med SARS-CoV-2 opgøres i overvågningen således, at en person registreres som et SARS-CoV-2 tilfælde ved en positiv test. Der skal herefter gå 60 dage før samme person kan registreres som et nyt SARS-CoV-2 tilfælde (en re-infektion)

**Tabel 1: Antal positive PCR-tests<sup>2</sup> for SARS-CoV-2 for 2022 og 2023 for personer på 65 år og ældre fordelt på aldersgrupper**

År	Aldersgrupper (år)	Antal SARS-CoV2 tilfælde	Antal SARS-CoV2 tilfælde pr. 100.000
2022	65-69	103.101	31.831
	70-74	85.971	28.507
	75-79	69.140	24.569
	80+	66.295	22.292
2023	65-69	3.083	947
	70-74	3.434	1.154
	75-79	4.642	1.614
	80+	8.126	2.610

### 3.4.2. Indlagte pga. covid-19

Siden introduktion af SARS-CoV-2 i Danmark og frem til april 2025 har over 55.000 personer i Danmark været indlagt pga. covid-19(54).

Det er væsentligt at skelne mellem, om patienter, der tester positiv for SARS-CoV-2, er indlagt *med* eller *på grund* af covid-19. I perioder med stor smitteudbredelse og brede indikationer for at teste for SARS-CoV-2, har der været flere indlagte med en positiv PCR-test for SARS-CoV-2, hvor årsagen til indlæggelsen ikke har været relateret til covid-19. For at få et mere retvisende billede af forekomsten af behandlingskrævende og dermed potentielt alvorlig covid-19 har Statens Serum Institut (SSI) udviklet en algoritme, der sandsynliggør, om en person er indlagt *på grund af* covid-19, eller om personen er indlagt med noget andet, men tilfældigvis også har testet positiv for SARS-CoV-2(56). En indlæggelse *på grund af* covid-19 kræver, at relevante covid-19 ICD-10 diagnosekoder (aktionsdiagnoser) har været anvendt i forbindelse med indlæggelsen og i mere end 50% af indlæggelsestiden. Sundhedsstyrelsen har derudover, tidligere opgjort data for antal indlagte personer med en positiv SARS-CoV-2 test, der blev sat i behandling med lægemidlerne remdesivir og dexamethason, som særligt anvendes i kombination, ved behandling af alvorlig covid-19 med svær lungepåvirkning. I indeværende MTV opgøres kun data for patienter indlagt *på grund af* covid-19, herunder evt. indlæggelse på intensiv afdeling og indlæggelsestid, samt død inden for 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2.

I Tabel 2 vises incidensen af antal tilfælde med SARS-CoV-2 og antal indlagte pga. covid-19 opgjort pr. 100.000 personer, for årene 2022 og 2023 og fordelt på 5-årige aldersgrupper fra 65 år og derover. Af tabellen fremgår det, at risikoen for at blive indlagt pga. covid-19 stiger med alderen, og at den er højest for de 80+ årige. For både 2022 og 2023 er der ca. seks gange så mange 80+-årige, der er indlagt pga. covid-19, sammenlignet med de 65-69-årige.

<sup>2</sup> Antallet af tilfælde med SARS-CoV-2 opgøres i overvågningen således, at en person registreres som et SARS-CoV-2 tilfælde ved en positiv test. Der skal herefter gå 60 dage før samme person kan registreres som et nyt SARS-CoV-2 tilfælde (en re-infektion)

Derudover ses der knap en halvering i antal indlagte pga. covid-19, for alle aldersgrupper i 2023, sammenlignet med 2022.

**Tabel 2: Incidensen af antal tilfælde med SARS-CoV-2 samt antal indlagte pga. covid-19 pr. 100.000 personer, opgjort for årene 2022 og 2023 fordelt på aldersgrupper**

År	Aldersgrupper (år)	Antal SARS-CoV2 tilfælde pr. 100.000	Antal indlagte pga. covid-19 pr. 100.000
2022	65-69	31.831	304
	70-74	28.507	434
	75-79	24.569	796
	80+	22.292	1.724
2023	65-69	947	165
	70-74	1.154	281
	75-79	1.614	501
	80+	2.610	1.031

*Rød angiver højeste forekomst og grøn angiver laveste forekomst.*

Data fra tabel 2 for antal indlagte pga. covid-19 genfindes i Tabel 3, som desuden opgør antal indlagte på intensiv afdeling, antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, samt vaccinationsstatus. Af tabellen fremgår det, at antallet af indlæggelser på intensiv afdeling – ligesom indlæggelser på sengeafsnit - dels stiger med alderen, dels er næsten halveret for alle aldersgrupper i 2023 sammenlignet med 2022.

Af Tabel 3 fremgår det yderligere at dødeligheden, for begge år, ligeledes udviser stor aldersmæssig afhængighed med ca. ti gange så mange døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2 blandt de +80-årige, sammenlignet med de 65-69-årige. Derudover ses der et fald i antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2 fra 2022 til 2023, hvor faldet er størst for de 65-69-årige med 268 dødsfald i 2022 vs.. 84 dødsfald i 2023.

Den dødelighed der estimeres baseret på antallet af dødsfald efter en positiv test for SARS-CoV-2, er ikke lig med den faktiske dødelighed af sygdommen. Tallene skal således læses med det forbehold, at ikke alle med en positiv test for SARS-CoV-2 er døde som følge af infektionen, da der kan være tale om et tilfældigt fund hos personer, der er alvorligt syge eller svækkede af andre årsager. Modsat kan nogle personer være døde som følge af covid-19 uden forudgående indlæggelse og positiv test for SARS-CoV-2.

**Tabel 3: Antal indlagte pga. covid-19, antal indlagte på intensiv afdeling, samt antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, opgjort for 2022 og 2023, og fordelt på aldersgrupper og vaccinationsstatus**

År	Alders-grupper (år)	Antal indlagte pga. covid-19			Antal indlagte på Intensiv afdeling			Antal døde med covid-19 indenfor 30 dage		
		Antal	Antal pr. 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr. 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr. 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)
2022	65-69	984	304	461 (47%)	179	55	71 (40%)	268	83	127 (47%)
	70-74	1.309	434	593 (45%)	212	70	75 (35%)	380	126	146 (38%)
	75-79	2.240	796	1.008 (45%)	276	98	119 (43%)	759	270	296 (39%)
	80+	5.128	1.724	2.354 (46%)	307	103	114 (37%)	2.763	929	1.039 (38%)
2023	65-69	536	165	341 (64%)	89	27	52 (58%)	84	26	51 (61%)
	70-74	837	281	484 (58%)	106	36	62 (58%)	156	52	102 (65%)
	75-79	1.441	501	861 (60%)	153	53	94 (61%)	315	110	189 (60%)
	80+	3.210	1.031	1.881 (59%)	157	50	80 (51%)	969	311	562 (58%)

Af Tabel 3 fremgår det yderligere, at en større andel af de indlagte, andel indlagte på intensiv afdeling og andel døde indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, i 2023 sammenlignet med 2022, *ikke* var vaccineret mod covid-19. En person defineres som ikke-vaccineret, hvis der er gået mere end 180 dage siden sidste vaccination. En del af forklaringen på dette skal findes i sensommerens smittebølge i 2023, der lå forud for opstart af sæsonvaccinationsprogrammet.

Den gennemsnitlige indlæggelsestid i dage for personer indlagt pga. covid-19 var for både 2022 og 2023 på fire til fem dage, med længst indlæggelsestid for de + 80-årige (se Tabel 4).

**Tabel 4: Gennemsnitlig indlæggelsestid for personer indlagt pga. covid-19 for år 2022 og 2023**

År/ Alder	Indlæggelsestid (pga. covid-19) median (q1 – q3)	
	2022	2023
65-69	4.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-7.0)
70-74	4.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-7.0)
75-79	5.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-7.0)
80+	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (3.0-7.0)

For at imødegå de forbehold, der er koblet til en sammenligning af kalenderårene 2022 og 2023, og dermed bedre at kunne sammenligne de to perioder, er data ligeledes opgjort for *sæsoner* med skæringsdato pr. 1. september, sv.t. sæson 2022/23 (fra d. 1. september 2022 til d. 31. august 2023) og sæson 2023/24 (fra d. 1. september 2023 til d. 31. august 2024). Tilsvarende perioder er anvendt som epidemiologisk datagrundlag til den sundhedsøkonomiske analyse i kapitel 4. Disse resultater fremgår af tabel 5.

I tabel 5 genfindes en betydelig aldersmæssig afhængighed i antal indlagte pga. covid-19, antal indlagte på intensiv og antal døde med covid-19, med flest tilfælde blandt personer på 80 år eller ældre.

Af tabellen fremgår der, ligesom i tabel 3, et fald i alvorlig indlæggelseskrævende covid-19 sygdom og død fra sæson 2022/23 til sæson 2023/24. Faldet er dog ikke lige så markant som ved den direkte sammenligning af årene 2022 og 2023. Dette skyldes, jf. ovenstående, at den betydelige sygdomsbyrde som følge af omikron i starten af 2022 ikke medtages i opgørelsen. Sæson 2022/23 og sæson 2023/24 udgør således to mere sammenlignelige perioder, som forventes at være mere repræsentative for fremtidige covid-19 sæsoner.

**Tabel 5: Antal indlagte pga. covid-19, antal indlagte på intensiv afdeling, samt antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, opgjort for sæson 2022/23 og 2023/24, og fordelt på aldersgrupper og vaccinationsstatus**

Sæson	Alders-grupper (år)	Nye indlagte pga. covid-19			Antal indlagte på intensiv afdeling			Antal døde med covid-19 indenfor 30 dage		
		Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)
2022/23	65-69	556	171	239 (43%)	35	11	16 (46%)	234	72	117 (50%)
	70-74	859	287	327 (38%)	37	12	15 (41%)	300	100	148 (49%)
	75-79	1369	483	527 (38%)	68	24	32 (47%)	616	217	238 (39%)
	80+	2891	961	1072 (37%)	65	22	18 (28%)	1994	663	733 (37%)
2023/24	65-69	370	114	207 (56%)	25	8	13 (52%)	116	36	77 (66%)
	70-74	563	190	297 (53%)	34	11	14 (41%)	252	85	147 (58%)
	75-79	1003	348	537 (54%)	55	19	32 (58%)	403	140	218 (54%)
	80+	2248	712	1109 (49%)	66	21	30 (45%)	1264	400	617 (49%)

I tabel 6 er data yderligere opgjort for et halvt år, sv.t. perioden 1. september 2024 til 28. februar 2025. I data fra første halve år af sæsonen 2024/25 ses der, jf. incidensen, ligeledes et fald i den covid-19 relaterede sygdomsbyrde. Data er dog ikke direkte sammenlignet med ovenstående data i hhv. tabel 5 og tabel 3, hvor data er opgjort for hele år.

**Tabel 6: Antal indlagte pga. covid-19, antal indlagte på intensiv afdeling, samt antal døde med covid-19 indenfor 30 dage efter en positiv test for SARS-CoV-2, opgjort for perioden 1. september 2024 til 28. februar 2025, og fordelt på aldersgrupper og vaccinationsstatus**

Sæson	Aldersgrupper (år)	Nye indlagte pga. covid-19			Antal indlæggelser på intensiv pga. covid-19			Døde med covid-19 indenfor 30 dage		
		Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)	Antal	Antal pr 100.000	Antal ikke vaccineret (procent)
2024/25	65-69	107	32	79 (74%)	10	3	8 (80%)	57	17	36 (63%)
	70-74	147	50	104 (71%)	14	5	6 (43%)	88	30	58 (66%)
	75-79	298	103	200 (67%)	9	3	7 (78%)	160	55	95 (59%)
	80+	754	222	520 (69%)	14	4	6 (43%)	514	151	322 (63%)

### 3.5. Forebyggelse af covid-19 sygdom i Danmark

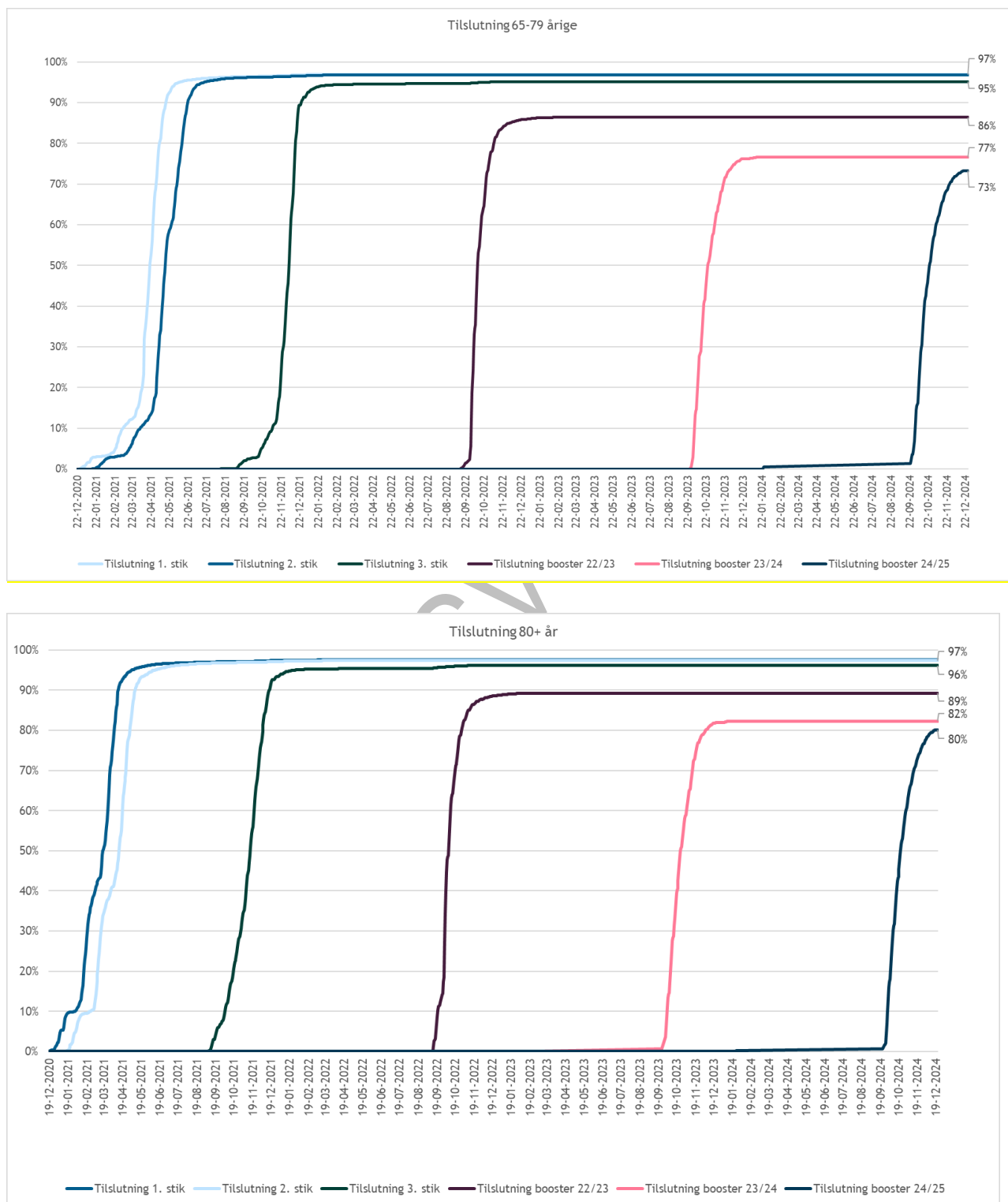
Et vigtigt forebyggende tiltag mod covid-19 sygdom er vaccination. Nedenfor beskrives den danske vaccinationsindsats mod covid-19 samt viden om immunitet, herunder danske opgørelser over vaccineeffektivitet og *Number Needed to Vaccinate* (NNV).

#### 3.5.1. Vaccination mod covid-19 i Danmark

Den danske vaccinationsindsats mod covid-19 blev igangsat den 27. december 2020. I starten blev vaccination mod covid-19 tilbudt udvalgte målgrupper ud fra en prioriteret målsætning om at forebygge mest mulig sygdom og død som følge af covid-19. Målgrupperne blev løbende udvidet i takt med nye vaccineleverancer og ny viden. Ved udgangen af 2021 var hele befolkningen på 5 år eller ældre blevet tilbudt primærvaccination, dvs. 1. og 2. stik, mod covid-19. Der har sidenhen været flere vaccinationsindsatser, herunder revaccination med et 3. stik i efteråret 2021, efterfulgt af sæsonvaccination i 2022/2023, 2023/2024 og senest i sæsonen 2024.

I vaccinationssæson 2023/24(57) og 2024 har målgrupperne for vaccination mod covid-19 været stort set identiske med målgrupperne for influenzavaccination. I begge sæsoner har Sundhedsstyrelsen anbefalet vaccination mod hhv. covid-19 og influenza til borgere på 65 år og derover, samt personer under 65 år i øget risiko for et alvorligt forløb med covid-19 og gravide.

**Figur 3: Tilslutning til vaccination mod covid-19 siden starten på vaccinationsindsatsen til og med vaccinationssæson 2024, opgjort på aldersgrupperne 65-79 år, samt 80 år og derover**



Som det fremgår af figur 3 har vi i Danmark haft en høj tilslutning til vaccination mod covid-19 siden starten af vaccinationsindsatsen. Tilslutningen er dog faldet en smule år for år. Dette er forventeligt, idet

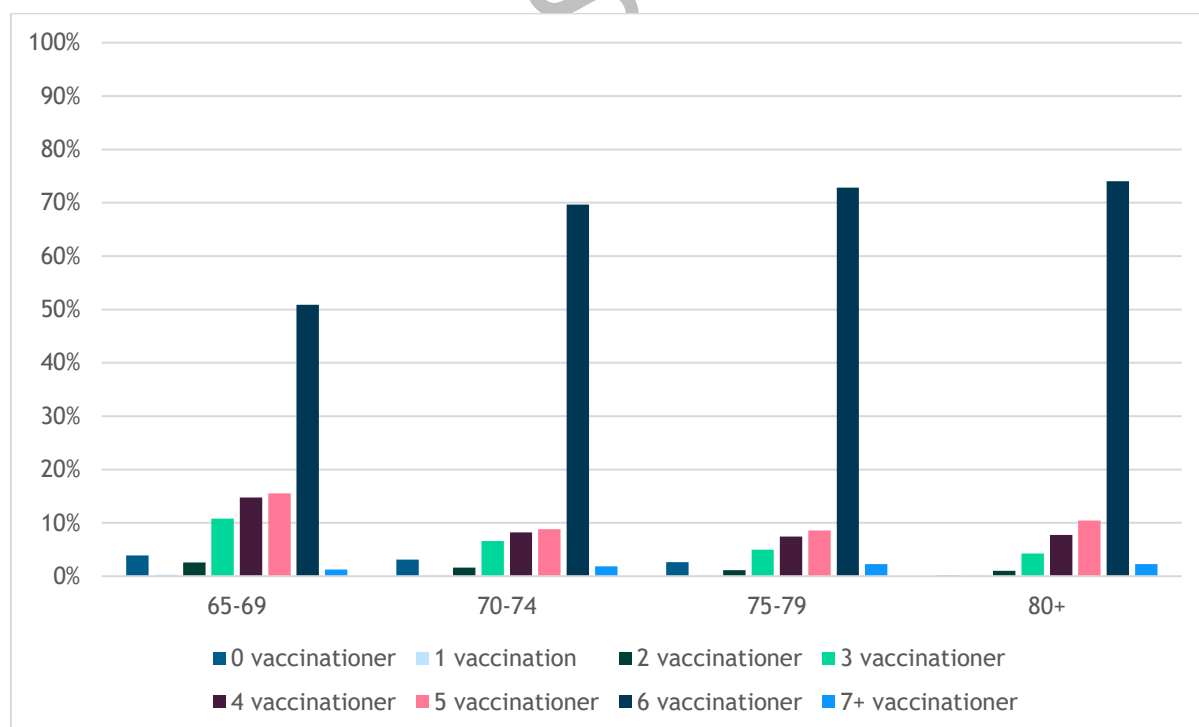
opfattelsen af alvorligheden af covid-19 i befolkningen må forventes løbende at have ændret sig, fra SARS-CoV-2 blev introduceret i Danmark og til nu. Det er muligt, at tilslutningen til vaccination mod covid-19 i de kommende sæsoner kan fortsætte med at falde, frem mod et forventeligt mere stabilt niveau. Dette er dog forbundet med en række usikkerheder relateret til bl.a. de fremtidige sæsoner, herunder de cirkulerende SARS-CoV-2-varianter og deres smitsomhed og alvorlighed, samt evt. fremtidige kombinationsvacciner(58) mv., som også må forventes at kunne påvirke tilslutningen til vaccination mod covid-19.

For mere information om, hvad der påvirker målgruppens beslutning om at lade sig vaccinere, se kapitel 5 om målgruppeanalyse.

De mange vaccinationsindsatser mod covid-19 koblet med den høje tilslutning bevirker, at den vaccineinducerede immunitet i Danmark er høj. En stor del af befolkningen på 65 år og derover har taget imod alle tilbud om vaccination mod covid-19 og er som følge heraf blevet vaccineret seks gange siden pandemien begyndelse.

Figur 4 viser et samlet overblik over antal vaccinationer blandt personer på 65 år og derover, fra starten på den danske vaccinationsindsats til og med vaccinationssæson 2024. Andelen der har fået seks vaccinationer mod covid-19 er størst blandt de +80-årige, hvor mere end 70% har taget imod alle tilbud om vaccination. Hos de 65-69-årige udgør den tilsvarende andel lidt mere end 50%. Enkelte vil være tilbudt en ekstra vaccination som følge af særlige risikofaktorer, fx immunsupprimerede, plejehjemsboere mv, sv.t. 7+ vaccinationer.

**Figur 4: Antal vaccinationer per person siden starten af vaccinationsindsatsen mod covid-19 til og med vaccinationssæson 2024, opgjort på aldersgrupper**



### 3.5.2. Vaccineeffektivitet i Danmark

Vaccineeffektivitet (VE) er et udtryk for, hvor god en vaccine er til at beskytte mod forskellige effektmål, fx smitte, alvorlig sygdom, indlæggelse eller død hos personer, der er vaccineret, sammenlignet med personer, der ikke er det.

Der skelnes mellem en vaccines *effekt* og *effektivitet*. Effekt refererer til en vaccines evne til at forebygge smitte og sygdom under kontrollerede forhold i kliniske studier, hvorimod effektivitet refererer til en vaccines evne til at forebygge smitte og sygdom efter ibrugtagning, dvs. hvor god vaccinen er, når den anvendes i befolkninger. For mere information om covid-19 vaccineres effekt henvises til kapitel 4. Nedenfor beskrives danske opgørelser over covid-19 vaccineres effektivitet baseret på beregninger foretaget af Statens Serum Institut (SSI).

Statens Serum Institut (SSI) beregner vaccineeffektivitet ved bl.a. at koble data vedrørende laboratorieverificeret tests for SARS-CoV-2 fra den mikrobiologiske database (MiBa) med 1) indlæggelsesdatoer samt tilhørende diagnosekoder (relateret til covid-19) fra Landspatientregisteret (LPR), 2) vaccinationshistorik fra Det Danske Vaccinationsregister (DDV) og 3) køn, alder mv. fra Det Centrale Personregister (CPR-registeret).

SSI har opgjort vaccineeffektivitet (VE) ved vaccination mod covid-19 for vaccinationssæsonen 2023/24 med skæringsdato hhv. d. 10. december 2023 (en tidlig VE for sæsonen) og d. 1. april 2024 (en VE over tid siden vaccination). Den anvendte covid-19 vaccine i sæsonen var den XBB.1.5 opdaterede monovalente mRNA vaccine.

Tabel 7 viser en vaccineeffektivitet mod indlæggelse pga. covid-19 for de 65+ årige på 74,4 % (95% CI: 69,5-78,6 %). Denne effektivitet er uændret >30 dage efter vaccination ved en skæringsdato per 10. december 2023.

Vaccineeffektiviteten mod indlæggelse pga. covid-19 er ligeledes beregnet med en skæringsdato d. 24. april 2024 med mulighed for at observere VE over tid siden vaccination i sæson 2023/24 (se Tabel 8). VE er opgjort for aldersgrupperne 65-79 år og 80+ år. Opgørelser på mindre aldersintervaller har ikke været muligt grundet størrelsen på datagrundlaget.

Vaccineeffektiviteten (VE) er opgjort som en komparativ vaccineeffektivitet (kVE), som er et mål for, hvor meget yderligere beskyttelse mod alvorlig sygdom en vaccination i sæson 2023/24 giver, udover den resterende beskyttelse fra tidligere vaccinationer.

Referencegruppen, dvs. gruppen af 'uvaccinerede personer', er til beregningerne defineret som personer, der ikke har modtaget en booster-vaccination mod covid-19 i sæsonen 2023/24, og som samtidig, som minimum, tidligere har modtaget to stik, dvs. primærvaccination.

**Tabel 7: Vaccineeffektivitet (VE) for hhv. 14-30 dage og > 30 dage siden vaccination opgjort per 10. december 2023 for personer +65 år**

	Antal personer	Antal indlæggelser pga. covid-19 (incidens/100 personår)	Justeret* VE (95 % CI)
<b>Tid siden vaccination mod covid-19</b>			
≤ 30 dage siden	844,763	161 (0.33)	74.4 (69.5 - 78.6)
> 30 dage siden	623,578	120 (0.40)	75.9 (70.1 - 80.6)
Ikke-vaccineret mod covid-19	867,652	655 (1.0)	ref

\* Justeret efter alder (5-års intervaller), køn, geografi og confounding variable

Af tabel 8 fremgår det at vaccineeffektiviteten for de 65-79-årige er højest i de første måneder efter vaccination, sv.t. 70,4 % (95 % CI: 65,0–75,0 %), hvorefter effektiviteten gradvist falder til 62,1 % (95% CI: 37,3-77,0 %) 3-6 mdr. efter vaccination. Der er dog stor usikkerhed omkring estimerne, og det observerede fald er muligvis blot et resultat af den tilfældige variation fra periode til periode. Blandt de 80+ årige er der ingen tegn på vigende immunitet i de første seks måneder efter vaccination. Efter 180 dage er vaccineeffektiviteten meget usikker for begge aldersgrupper på grund af meget få hændelser.

Overordnet set er VE sammenlignelig for begge aldersgrupper (65-79 år og 80+ år) med store overlap i konfidensintervallerne.

**Tabel 8: Vaccineeffektivitet (VE) over tid siden vaccination mod covid-19 i vaccinationssæson 2023/24, opgjort for personer på 65-79 år og +80 år, med skæringsdato d. 24. april 2024**

Personer på 65-79 år					
Vaccinationsstatus	Antal personer*	Antal Indlæggelser	Justeret VE estimat (95% CI)**		
			VE	Min	Max
Ikke covid-19-vaccineret i 2023-24	836288	476	-	-	-
Vaccineret (≥14 dage siden; overordnet)	665207		69.9	64.5	74.5
Vaccineret (≥14 og ≤89 dage siden)	665207	368	70.4	65.0	75.0
Vaccineret (90-179 dage siden)	661499		62.1	37.3	77.0
Vaccineret (≥180 dage siden)	422359		11.1	-58.7	88.5

Personer på ≥80 år					
Vaccinationsstatus	Antal personer*	Antal Indlæggelser	Justeret VE estimat (95% CI)**		
			VE	Min	Max

Ikke covid-19-vaccineret i 2023-24	277299	626	-	-	-
Vaccineret (≥14 dage siden; overordnet)	229029		69.9	65.3	73.8
Vaccineret (≥14 og ≤89 dage siden)	229029	470	69.3	64.6	73.5
Vaccineret (90-179 dage siden)	224890		75.9	61.6	84.8
Vaccineret (≥180 dage siden)	134118		-	-	-

\* Antal personer, der bidrager til hver gruppe. Fordi eksponering ændrer sig over tid, vil summen af N i alle kategorier være større end den samlede population i undersøgelsen

SSI har yderligere opgjort vaccineeffektivitet for de første måneder af vaccinationssæson 2024, sv.t. perioden 1. oktober til 31. december 2021. Den anvendte covid-19 vaccine i sæsonen var den JN.1 opdaterede monovalente mRNA-vaccine. SSI finder en tilsvarende høj vaccineeffektivitet på 69,5% (95% CI: 59,9-76,8) mod indlæggelse pga. covid-19 for personer på 65 år og derover, der ikke viger de første tre måneder efter vaccination.

Det er velbeskrevet, at vaccineeffektiviteten (VE) ved de monovalente mRNA-vacciner aftager over tid<sup>3</sup>. Der eksisterer dog fortsat usikkerhed vedrørende tidspunkt og størrelse på faldet(59).

Det observerede fald i vaccineeffektivitet for vaccinationssæson 2023/24 er sammenligneligt med tidligere sæsoner. Flere faktorer kan påvirke vaccineeffektiviteten fra år til år, herunder fx (u)overensstemmelse mellem de cirkulerende SARS-CoV-2 varianter og sæsonens variantopdaterede vaccine, tidspunkt for smittebølge ift. opstart af sæsonens vaccinationsprogram mv.

### 3.5.3. Number needed to vaccinate

Statens Serum Institut (SSI) har estimeret hvor mange personer, der skal vaccineres for at undgå én indlæggelse pga. covid-19 eller ét dødsfald pga. covid-19, det såkaldte *number needed to vaccinate* (NNV)

For at estimere NNV har SSI taget udgangspunkt i de samme parameterestimer og antagelser, som ligger til grund for den sundhedsøkonomiske analyse i kapitel 4. Disse parameterestimer og antagelser danner grundlag for en række simuleringer vedrørende forventede fremtidige covid-19 sæsonepidemier i Danmark baseret på data fra sæson 2022/23 og sæson 2023/24 (opgjort fra 1. september til 31. august). For mere information vedrørende de bagvedliggende antagelser og simuleringer henvises til Bilag 1.

*Number needed to vaccinate* opgøres for aldersgrupperne 65-69 år, 70-74 år, 75-79 år og +80 år. Resultaterne præsenteres som et gennemsnit med et 95% simuleringsinterval (se tabel 9).

<sup>3</sup> Se bl.a. gennemgang af litteratur i: Foreløbigt planlægningsgrundlag for vaccinationsprogram mod covid-19 i efterår/vinter 2022/23, Sundhedsstyrelsen juni 2022.

**Tabel 9: *Number needed to vaccinate (NNV)* for at undgå én indlæggelse pga. covid-19 og ét dødsfald som følge af covid-19, opgjort som et estimeret gennemsnit med 95% simuleringsinterval**

Aldersgruppe	NNV indlæggelse [95% SI]	NNV død [95% SI]
65-69 år	790 [377; 1615]	2150 [1026; 4396]
70-74 år	456 [218; 932]	1119 [535; 2289]
75-79 år	262 [125; 536]	616 [294; 1259]
80+ år	127 [61; 259]	203 [97; 415]

Af Tabel 9 fremgår det, at der for de 65-69-årige i gennemsnit skal vaccineres 790 personer mod covid-19 for at forhindre én indlæggelse. Det tilsvarende tal for de 80+ årige er 127. Estimerne er endnu højere hvad angår forebyggelse af død, hvor der for aldersgrupperne 65-69 år og +80 år i gennemsnit skal vaccineres hhv. 2150 og 203 for at undgå ét dødsfald som følge af covid-19.

#### 3.5.4. Immunitet mod covid-19

Immunitet mod en sygdom som covid-19 kan bl.a. erhverves gennem overstået infektion eller induceres ved vaccination.

Flere faktorer har betydning for styrken og varigheden af både erhvervet og induceret immunitet, herunder vaccineteknologi og virusegenskaber. Den opbyggede immunitet mod covid-19 hos den enkelte person vil således afhænge af, om personen tidligere har været smittet med SARS-CoV-2, og i så fald hvor mange gange og med hvilke varianter. Ligesom den enkeltes vaccinationshistorik, herunder antal vaccinationer, 'vaccinematch' ift. den cirkulerende SARS-CoV-2 variant, samt tid siden sidste vaccination har betydning.

Immunitet skal således ikke betragtes som en absolut størrelse, hvor en person er immun eller ikke-immun, men som et kontinuum, hvor immuniteten kan have varierende styrke og varighed. Individuelle faktorer har også betydning, herunder fx alder og komorbiditet, idet immunsystemet generelt svækkes over tid, og anden sygdom eller behandling kan medføre et svækket immunforsvar.

De fleste danskere vil forventeligt have en såkaldt "hybridimmunitet" fra både vaccination og infektion, ligesom der også vil være en vis grad af krydsimmunitet, dvs. immunitet udviklet efter vaccination mod eller infektion med andre tidligere cirkulerende varianter.

Den opbyggede immunitet mod SARS-CoV-2 falder over tid, og særligt beskyttelse mod re-infektion falder hurtigt efter både infektion og vaccination. Beskyttelse mod alvorlig sygdom forbliver dog høj over en længere periode. Personer med hybridimmunitet er vist at opretholde det højeste niveau og varighed af beskyttelse mod alvorlig sygdom som følge af covid-19(4,60).

### 3.6. Forventninger til epidemien fremadrettet

Siden skiftet til omikronvarianten i vinteren 2021/2022 er der sket en betydelig ændring i karakteren og udviklingen af den danske covid-19 epidemi. Med omikron blev der i befolkningen opbygget en betydelig immunitet mod covid-19, uden at det medførte en stor sygdomsbyrde.

Udviklingen i den danske covid-19 epidemi har siden introduktionen af omikron tilnærmet sig et mønster vi kender fra andre smitsomme luftvejsvira som fx influenzavirus, med større bølger af smitte med SARS-CoV-2 om efteråret og vinteren. Smitte med SARS-CoV-2 følger dog endnu ikke en klar sæsonvariation, og den stadige udvikling af undervarianter til omikron vil også fremover kunne give anledning til smitteudbrud fordelt over hele året, ligesom det var tilfældet i sommeren 2022, 2023 og 2024.

SARS-CoV-2 udvikler og tilpasser sig stadig, og som det hidtil har været tilfældet, vil der løbende være risiko for, at nye varianter kan mutere på en sådan måde, at effekten af tidligere immunitet mindskes, eller at varianten er forbundet med større smitsomhed eller øget alvorlighed ved infektion. Der er dog ikke siden introduktionen af omikron set større ændringer i virus' evne til at give et alvorligt sygdomsforløb. Dette billede er gældende for både rekombinanter af omikron – f.eks. XBB-varianten – samt subvarianter der har introduceret store genetiske ændringer i spikeproteinet - f.eks. BA.2.86-varianten. Samtidigt har de seneste varianter af omikron, henholdsvis rekombinanten XEC\* samt KP.3\* subvarianter, vist en større grad af stabilitet i virus uden betydende ændringer i spikeproteinet på SARS-CoV-2.

## 4. Vaccineteknologi

Dette kapitel beskriver virkningsmekanisme, effekt og sikkerhed ved de fem vacciner, som er udvalgt til vurdering i denne MTV; Comirnaty®, Spikevax®, Kostaive®, Nuvaxovid® og Bimervax®. De fem vacciner beskrives først ud fra de officielle dokumenter fra EMA, og dernæst præsenteres resultaterne af en systematisk litteratursøgning. Til slut følger et kort afsnit om forventningerne til fremtidige covid-19 vacciner.

### 4.1. Vaccinetyper

Der findes forskellige typer af vacciner mod covid-19. Overordnet set kan vaccinerne kategoriseres i to grupper: mRNA-vacciner og proteinbaserede vacciner. Der har tidligere været en tredje vaccineteknologi i brug baseret på en adenovirus-vektor, men disse vacciner bliver ikke længere markedsført. Fælles for alle vacciner og vaccineteknologier er, at de igangsætter et immunrespons, som dels angriber virus direkte (cellulært immunrespons) og dels danner antistoffer mod virus (humoralt immunrespons). På SARS-CoV-2 virusset er det det såkaldte spikeprotein, der er den genkendelige del af virus, som vaccinerne retter sig mod.

#### 4.1.1. Vaccinernes virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof i mRNA-vaccinerne er mRNA, der koder for SARS-CoV2 spikeprotein (61) Efter injektion af vaccinen vil mRNA'et trænge ind i nogle af kroppens celler og bruge cellernes eget system til at producere virussets spikeprotein, som efterfølgende vises på cellernes overflade og bliver genkendt af immunforsvarets celler som noget fremmed. Det resulterer i både et cellulært og humoralt immunrespons (antistofproduktion). I de proteinbaserede vacciner er det aktive indholdsstof hele eller dele af spikeproteinet fra SARS-CoV-2, som cellerne direkte kan præsentere på deres overflade, og som efterfølgende bliver genkendt af immunceller, der ligeledes aktiverer både et cellulært og humoralt immunrespons.

En ny vaccineteknologi, som er en undervariant af mRNA-vaccinerne, er de såkaldte selvreplicerende mRNA-vacciner. De virker som de øvrige mRNA-vacciner, men koder udover SARS-CoV-2 spikeproteinet også for et såkaldt replikase-enzym, som kan lave flere kopier af den mRNA-sekvens, der koder for SARS-CoV-2 spikeproteinet. Det betyder, at en enkelt vaccine vil kunne generere mere antigen i forhold til de konventionelle mRNA-vacciner og dermed har potentiale til at give et større og muligvis længerevarende immunrespons (62).

### 4.2. EU godkendte vacciner

Der er aktuelt fem vacciner til forebyggelse af covid-19, som er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA. De fremgår af tabel 10.

Covid-19 vaccine	Producent	Indholdsstof	Målgruppe	Produktinformation
mRNA				

Comirnaty	Pfizer/Bio NTech	Bretovameran - mRNA molekyle, der koder for SARS-CoV-2 S-protein (JN.1 variant)	Godkendt som primær vaccination til personer på 6 mdr. og derover  Godkendt som booster vaccination til personer på 5 år og derover	<a href="#">Produktinformation Comirnaty</a>
Spikevax	Moderna	SARS-CoV-2 JN.1 mRNA - mRNA molekyle, der koder for SARS-CoV-2 S-protein (JN.1. variant)	Godkendt som primær vaccination til personer på 6 mdr. og derover  Godkendt som booster vaccination til personer fra 6 år og derover	<a href="#">Produktinformation Spikevax</a>
Kostaive	Arcturus	Zapomeran – selvamplificerende mRNA, som koder for en replikase og SARS-CoV-2 S-protein (original)	Godkendt som primær eller booster vaccination til personer fra 18 år og derover	<a href="#">Produktinformation Kostaive</a>
Proteinbaserede vacciner				
Nuvaxovid	Novavax	Fuld-længde spike protein (JN.1 variant) kombineret med adjuvant (Matrix-M1, anden-generation saponinbaseret adjuvant)	Godkendt som primær og booster vaccination til personer på 12 år og derover	<a href="#">Produktinformation Nuvaxovid</a>
Bimervax	HIPRA	Damlecovatein – del af spikeprotein fra SARS-CoV-2 (XBB.1.16 variant) og adjuvant (SBQA, squalene oil-in-water adjuvant, MF59-lignende)	Godkendt som booster vaccination til personer på 16 år og derover	<a href="#">Produktinformation Bimervax</a>

Flere tidligere godkendte vacciner er blevet trukket tilbage, da producenterne ikke længere har ønsket at markedsføre dem. Det gælder de adenovirus-vektor baserede vacciner JCovden fra Janssen(63) og Vaxzevria (Astra Zeneca) (64). Desuden den proteinbaserede Vidprevryn beta (Sanofi og GSK) (65) og COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva(66).

#### 4.2.1. Lægemiddelmyndighedernes godkendelse

For at et lægemiddel kan godkendes, skal der foreligge data fra kliniske forsøg, hvor lægemidlet er testet systematisk ift. effekt (virkning) og sikkerhed (bivirkninger) blandt frivillige forsøgspersoner. I Europa er covid-vaccinerne vurderet af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) i det europæiske lægemiddelagentur (EMA) og godkendt af Europa-Kommissionen, som udsteder markedsføringstilladelsen. Godkendelse af de oprindelige covid-19 vacciner var baseret på baggrund af kliniske data, dvs. data fra kliniske studier. Ved godkendelse af variantopdaterede vacciner, er der ikke krav om kliniske data, hvis producentens data for tidligere vaccineversioner baseret på andre SARS-CoV-2-varianter støtter, at klinisk immunogenicitet og reaktogenicitet er forudsigelig for den givne vaccineplatform.

#### 4.2.2. Overvågning af sikkerhed efter markedsføring

Efter at et lægemiddel opnår godkendelse til markedsføring, vil overvågning af formodede bivirkninger i den bredere befolkning fortsætte via indrapportering fra sundhedspersoner, pårørende og borgerne selv. Både nationale sundheds- og lægemiddelmyndigheder samt EMA har særlige bivirkningsovervågningssystemer, der sikrer systematisk registrering af bivirkninger efter markedsføring. Vacciner er ligesom øvrige lægemidler underlagt skærpet indberetningspligt i to år.

Lægemiddelstyrelsen overvåger sikkerheden ved covid-19-vaccinerne i samarbejde med EMA og nationale lægemiddelmyndigheder. Lægemiddelmyndighederne vurderer signaler om nye eller ændrede risici, som skal undersøges nærmere af den europæiske bivirkningskomité, PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Såfremt der findes tilstrækkelig dokumentation for, at der er en sammenhæng mellem en formodet ny bivirkning og en vaccine, tilføjes bivirkningen til produktresumet.

#### 4.2.3. Opdatering af vacciner i henhold til cirkulerende varianter

SARS-CoV-2 virus muterer som andre coronavira, og der opstår nye varianter. Det betyder typisk, at en vaccine mod en specifik variant af virus vil have lavere effektivitet overfor en ny variant. Derfor vurderer man årligt forud for hver vaccinationssæson behovet for at opdatere vaccinerne baseret på en forventning om, hvilken variant der bliver dominerende i den kommende sæson – såkaldt variantopdatering.

De første variantopdateringer af de oprindelige mRNA covid-19 vacciner blev foretaget i sommer/efterår 2022. Siden er der godkendt vacciner til varianterne Omicron BA.1, BA.4-5, XBB.1.5, JN1 og KP2. mRNA-vaccinerne kan opdateres på få måneder, og man kan således relativt sent på året lægge sig fast på, hvilken variant man ønsker at opdatere til. For de proteinbaserede vacciner tager processen for variantopdatering længere tid.

Fremadrettet er det fortsat forventningen, at der årligt vil ske en evaluering af behovet for variantopdatering af covid-19-vaccinerne. Dette kan dog ændre sig, hvis covid-19 epidemiologien ændrer sig, eller hvis udvikling og indførelse af next-generation covid-19-vacciner (se nedenstående afsnit om *Forventninger til fremtidige Covid-19 vacciner*) vil betyde, at hyppige revaccinationer (boostere) ikke længere er nødvendigt.

### 4.3. Covid-19-vacciner anvendt i Danmark

I det danske vaccinationsprogram er der primært anvendt mRNA-vaccinen, Comirnaty® og herudover i mindre grad mRNA-vaccinen Spikevax®. Dette er i lighed med de øvrige lande i Europa. Tidligt i vaccinationsindsatsen har også de to adenovirus vektorbaserede vacciner Vaxzevria® og JCoVden® været anvendt kortvarigt. De blev begge taget ud af programmet, da man først mistænkte og

sidenhen fik bekræftet en sammenhæng mellem de adenovirus-vektorbaserede vacciner og det såkaldte VITT-syndrom (vaccineinduceret trombose og trombocytopeni).

mRNA-vaccinerne Comirnaty® og Spikevax® vil blive beskrevet med effekt og sikkerhedsdata nedenfor i afsnittet om "Effekt og sikkerhed ved vaccination mod covid-19".

Siden opstarten af den danske vaccinationsindsats d. 27.12.20 og til den 14.01.25 er der i alt givet 14.944.917 doser Comirnaty®, 1.593.084 doser Spikevax®, 160.229 doser Vaxzevria®, 51.185 doser JCoVden® og 451.677 Spikevax® børnedoser<sup>4</sup> i Danmark. Samlet set er der således givet mere end 17 mio. covid-19 vaccinationer.

#### 4.4. Effekt og sikkerhedsdata fra EMA vedrørende de fem EU-godkendte vacciner

Nedenfor gennemgås effektivitets- og sikkerhedsdata enkeltvis for de fem EU-godkendte vacciner, som denne MTV beskæftiger sig med. Disse afsnit er baseret på de officielle dokumenter fra EMA, herunder produktresuméer. Produktresuméerne gengiver blandt andet de oprindelige godkendelsesstudier, dvs. de kliniske studier der ligger til grund for godkendelsen af de første vacciner. For mRNA-vaccinerne og Nuvaxovid® er det vacciner rettet mod den originale Wuhan-variant af SARS-CoV-2. Den originale Bimervax® vaccine blev udviklet mod alfa og beta-varianterne. Der foreligger således ikke kliniske data for de variantopdaterede vacciner. Alle fem vacciner bliver dog gennemgået herunder for fuldstændighedens skyld, idet der for de proteinbaserede vacciner og Kostaive® fortsat er begrænset real-world evidens.

##### 4.4.1. Comirnaty®

Comirnaty® er en mRNA-vaccine godkendt til forebyggelse af covid-19 infektion til personer på seks måneder og derover. Comirnaty® blev godkendt til markedsføring d. 21. december 2020. Frem til december 2023 er i alt mere end 4,8 milliarder doser givet på verdensplan. Heraf er der givet mere end 531 mio. doser i EU/EØS-lande(67).

##### Effekt

Vaccineeffekten blev i de oprindelige godkendelsesstudier opgjort for primærvaccination, dvs. to doser af den oprindelige vaccine mod den originale Wuhan/WT- og alpha-variant. Effektmålet var forekomst af symptomatisk covid-19. Studiet inkluderede 36.621 deltagere over 12 år. For alle aldersgrupper samlet fandt man en VE på 95,0% (95% KI: 90,0 % - 97,9 %) mod første tilfælde af covid-19<sup>5</sup> i perioden 7 dage til 6 mdr. efter 2. vaccinedosis sammenlignet med placebo. I en efterfølgende subgruppeanalyse af samme studiepopulation blev VE for personer på 65 år og derover opgjort til 94,7 % (95% KI: 66,7 % - 99,9 %) sammenlignet med placebo(68).

For de efterfølgende variantopdaterede vacciner er der ikke foretaget nye effektstudier. De godkendes på baggrund af data om vaccinsens farmaceutiske kvalitet.

##### Sikkerhed

Sikkerhed er for Comirnaty® evalueret i et af de oprindelige godkendelsesstudier. Her blev vaccinen givet til 22.026 personer på 16 år og derover. Ud af de 22.026 personer i vaccine-gruppen fik 20.519 personer to vaccinedoser. Vaccine-gruppen blev sammenlignet med en anden gruppe på 22.021 personer, som fik placebo. 25.651 svarende til 58,1 % blev fulgt op i mere end 4 måneder efter den

<sup>4</sup> Kilde: Statens Serum Institut samt egne beregninger. Antallet af Spikevax vacciner givet i perioden 23.09.24 – 14.01.25 inkluderer ikke afdøde personer, hvilket betyder et underestimat af antal givne vacciner på ca. 1000.

<sup>5</sup> Et covid-19 tilfælde var defineret ved positiv RT-PCR test og mindst 1 symptom af følgende: feber, nyopstået/forværret hoste, nyopstået/forværret åndenød, kulderystelser, nyopstået/ forværret muskelsmerter, nyopstået mistet lufte- eller smagssans, ondt i halsen, diarré eller opkast.

anden dosis. De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik to doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), muskelsmerter (> 40 %), kulderystelser (> 30 %), ledsmerter (> 20 %), feberi og hævelse på injektionsstedet (> 10 %), og de var normalt lette til moderate i intensitet, og forsvandt inden for et par dage efter vaccinationen. Højere alder var forbundet med en lidt lavere hyppighed af reaktogenicitetshændelser.

Sikkerheden ved Comirnaty® efter en booster-dosis er blevet undersøgt hos deltagere i alderen 18 til 55 år og svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter to doser. De hyppigste bivirkninger var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 30 %), kulderystelser og ledsmerter (> 20 %). I et andet placebokontrolleret booster-studie med deltagere fra et tidligere studie blev der heller ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

I et booster-studie med Comirnaty® Original/Omicron BA.4-5 som en fjerde dosis var sikkerhedsprofilen svarende til den, der blev observeret efter tre doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 50 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), kulderystelser (> 10 %) og ledsmerter (> 10 %).

Der er givet et meget stort antal vacciner af Comirnaty® på verdensplan, hvilket har givet et ekstensivt datagrundlag for at vurdere vaccinen sikkerhed efter godkendelse og markedsføring. Efterfølgende sikkerhedsvurderinger er i mange tilfælde vurderet samlet for mRNA-vaccinerne Comirnaty® og Spikevax®. Særligt bivirkningerne myocarditis og pericarditis (som er hhv. betændelse i myocardiet (hjertermusklen) og i pericardiet (hinden der omgiver hjertet)) er blevet undersøgt ekstensivt, og en sammenhæng mellem vaccination med begge mRNA vacciner og bivirkningerne er blevet bekræftet. Andre signaler, der har været rejst, men er blevet afkræftet gennem yderligere undersøgelser, er blandt andre mistanke om association mellem mRNA-vaccinerne og sår på kvindelige genitalier (vulval ulceration) og hudlidelserne pemfigus og pemfigoid. Nogle bivirkninger, der var kendt før godkendelse, er senere blevet udspecificeret. Dette gælder fx hypersensitivitetsreaktioner, hvor symptomerne erythema multiforme og lokal hævelse hos personer, der tidligere har fået foretaget filler behandling (dermal filler injection), nu er blevet tilføjet. (Se tabel over de registrerede bivirkninger for Comirnaty® i Bilag 2).

#### *Sikkerhed ved brug af Comirnaty® til personer, som er fyldt 65 år*

Det fremgår af produktresuméet, at man generelt så lidt færre bivirkninger i den ældre målgruppe  $\geq 55$  år sammenlignet med den yngre målgruppe (68).

#### *Sikkerhed ved brug af Comirnaty til gravide*

Comirnaty® kan anvendes til gravide. Der er ikke vist hverken direkte eller indirekte skadelige effekter i dyrestudier ift. graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Observationelle data fra kvinder, der er blevet vaccineret i 2. eller 3. trimester, har ikke vist nogen stigning i uønskede graviditetsudfald. Der er færre data for gravide, der er blevet vaccineret i 1. trimester, men her er der ikke observeret øget risiko for abort.

### **4.4.2. Spikevax®**

Spikevax® er en mRNA-vaccine godkendt til forebyggelse af covid-19 infektion til personer på seks måneder og derover. Spikevax® blev første gang godkendt til markedsføring d. 6. januar 2021. Frem til december 2023 vurderes der at være givet mere end 1,04 mia. doser på verdensplan(69).

#### *Effekt*

Vaccineeffekt blev opgjort i det oprindelige godkendelsesstudie overfor symptomatisk covid-19. Analysen inkluderede 28.207 forsøgsparticipanter. For alle aldersgrupper  $\geq 18$  år fandt man en VE på 94,1

% (CI 95%: 89,3 % - 96,8 %) mod første tilfælde af covid-19 fra 14 dage efter 2. dosis og med medianopfølgningstid på 92 dage (interval 1-122 dage). I en subgruppeanalyse af forsøgsparticipanterne på 65 år og derover blev VE opgjort til 86,4% (CI 95 %: 61,4 % - 95,2 %) sammenlignet med placebo(70).

#### *Sikkerhed*

Sikkerhed er for Spikevax® evalueret i samme godkendelsesstudie, som var et randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet klinisk fase 3-studie udført i USA med 30.351 deltagere i alderen 18 år og ældre. Heraf var ca. 25 % (7.520) af forsøgsparticipanterne 65 år eller ældre. Herudover har der været flere mindre studier, der har vurderet sikkerheden blandt børn og unge i alderen seks mdr. til 17 år.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var smerter på injektionsstedet (92 %), træthed (70 %), hovedpine (64,7 %), muskelsmerter (61,5 %), ledsmerter (46,4 %), kulderystelser (45,4 %), kvalme/opkastning (23 %), hævelse/ømhed i armhulen (19,8 %), feber (15,5 %), hævelse på injektionsstedet (14,7 %) og rødme på injektionsstedet (10 %). Bivirkningerne var for det meste af let til moderat intensitet og forsvandt inden for nogle få dage efter vaccination. Generelt var der en højere forekomst af visse bivirkninger hos yngre aldersgrupper: forekomst af hævelse/ømhed i armhulen, træthed, hovedpine, muskel- og ledsmerter, kulderystelser, kvalme/opkastning og feber var højere hos voksne i alderen 18 til 65 år end hos personer i alderen 65 år og derover. Lokale og systemiske bivirkninger blev rapporteret hyppigere efter anden dosis end efter første dosis(70).

Som angivet for Comirnaty® ovenfor, er sikkerhed i mange tilfælde vurderet samlet for mRNA-vaccinerne, dvs. Comirnaty® og Spikevax®. Dette gælder blandt andet myocarditis og pericarditis<sup>6</sup>, sår på kvindelige genitalier (vulval ulceration) og hudlidelserne pemfigus og pemfigoid. Der er blevet påvist en sammenhæng mellem myo- og pericarditis og vaccination med Spikevax®, mens der ikke fandtes sammenhæng mellem sår på kvindelige genitalier, pemfigus og pemfigoid. Enkelte signaler er blevet vurderet for Spikevax® alene. Dette gælder fx kronisk urtikaria, hvor der blev fundet en kausal sammenhæng mellem vaccination med Spikevax® og udvikling af kronisk urtikaria, hvilket har medført opdatering af produktresuméet for Spikevax®. (Se tabel over de registrerede bivirkninger for Spikevax® i Bilag 2).

#### *Sikkerhed ved brug af Spikevax® til personer, som er fyldt 65 år*

Ved sikkerhedsstudierne, der lå til grund for markedsføringstilladelsen, sås generelt en lidt lavere frekvens af reaktogenicitetshændelser hos de ældre personer.

#### *Sikkerhed ved brug af Spikevax® til gravide*

Spikevax® kan anvendes til gravide. Observationelle data fra gravide kvinder, der blev vaccineret med Spikevax® i andet og tredje trimester, har ikke vist nogen stigning i uønskede graviditetsudfald. Der er fortsat begrænsede data fra graviditetsudfald efter vaccination i løbet af første trimester, men der er i dette data ikke observeret øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling<sup>8</sup>.

#### **4.4.3. Kostaive®**

Kostaive er en selvamplificerende mRNA-vaccine godkendt til forebyggelse af covid-19 infektion til personer på 18 år derover. Kostaive® blev første gang godkendt til markedsføring d. 25. februar 2025.

<sup>6</sup> Der er en lidt højere risiko for myo- og perikardit ved Spikevax® end ved Comirnaty®, jf. SPC sektion 4.8. Der er dog tale om meget sjældne bivirkninger for begge vacciner.

Vaccinen er endnu så ny, at der ikke findes officielle tal for, hvor mange vaccinationer der er blevet givet på verdensplan. Vaccinen blev dog godkendt først i Japan i november 2023.

#### Effekt

Vaccineeffekt for Kostaive® blev opgjort i det oprindelige godkendelsesstudie overfor svær covid-19<sup>7</sup>. Analysen inkluderede 15.458 forsøgsparticipanter. For alle aldersgrupper  $\geq 18$  år fandt man en VE på 95,3 % (CI 95%: 80,5 % - 98,9 %) mod svær covid-19 mellem dag 36 (7 dage efter 2. dosis) og 92. I en subgruppeanalyse af forsøgsparticipanterne på 60 år og derover blev VE opgjort til 94,4 % (CI 95%: 58,2 % - 99,3 %) sammenlignet med placebo(71).

#### Sikkerhed

Sikkerhed er for Kostaive® evalueret i samme godkendelsesstudie, som var et randomiseret, kontrolleret, observatørblindet, multicenter klinisk studie udført i Vietnam. 8.807 deltagere i alderen 18 år og ældre indgik i vurderingen af sikkerhed. De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10$  %) efter en eller to doser var smerter på injektionsstedet (49,1 %), ømhed på injektionsstedet (49,0 %), træthed (42,3 %), hovedpine (35,4 %), myalgi (30,1 %), kulderystelser (28,5 %), artralgi (27,2 %), svimmelhed (20,1 %) og pyreksi (10,8 %). Størstedelen af bivirkningerne var af mild intensitet og forsvandt inden for et par dage efter vaccination. Der blev rapporteret et enkelt tilfælde af anafylaksi relateret til Kostaive®.

Sikkerheden ved Kostaive® efter en boosterdosis er blevet undersøgt i et andet studie med 420 deltagere i alderen 18 år og ældre, som tidligere havde modtaget tre doser af godkendte mRNA-vacciner mod covid-19. Sikkerhedsprofilen for deltagere, der modtog en boosterdosis af Kostaive® svarede til den, der blev set efter et primært vaccinationsforløb (to doser). (Se tabel over de registrerede bivirkninger for Kostaive® i Bilag 2).

#### Sikkerhed ved brug af Kostaive® til personer, som er fyldt 65 år

Der er ikke angivet nogen særlig sikkerhedsprofil for ældre på 65 år og derover.

#### Sikkerhed ved brug af Kostaive® til gravide

Der er begrænsede data fra brugen af Kostaive® hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Administration af Kostaive® under graviditet bør kun overvejes, når de potentielle fordele opvejer eventuelle risici for moderen og fosteret.

#### 4.4.4. Nuvaxovid®

Nuvaxovid® er en proteinbaseret vaccine godkendt til forebyggelse af covid-19 infektioner til personer på 12 år og derover. Nuvaxovid® blev første gang godkendt til markedsføring d. 20. december 2021. Frem til december 2023 er der givet knap tre mio. doser på verdensplan.

#### Effekt

Vaccineeffekt for Nuvaxovid® blev opgjort i to fase 3 studier. I det første studie blev VE opgjort til 90,4 % (CI 95%: 82,9 % - 94,6%) mod RT-PCR bekræftet covid-19 med første forekomst syv dage efter 2. dosis. Studiet havde en planlagt opfølgningstid på 24 mdr. og var ikke afsluttet på tidspunktet for ansøgning om markedsføringstilladelse. I det andet studie blev VE for den samlede studiepopulation opgjort til 89,7 % (CI 95%: 80,2% - 94,6%, n: 7.020) mod RT-PCR bekræftet covid-19 med første

<sup>7</sup> Svær covid-19 defineret ved: respirationsfrekvens  $\geq 30$  pr. minut, hjerterefrekvens  $\geq 125$  pr. minut, oxygenmætningsniveau ( $SpO_2$ )  $\leq 93$  % ved omgivende luft ved havniveau eller partielt arterielt oxygentryk ( $PO_2$ )/fraktionelt inspireret oxygen ( $FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, respirationsinsufficiens (defineret som behov for high-flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membran oxygenation (ECMO)), shock (defineret som systolisk blodtryk  $< 90$  mm Hg, diastolisk blodtryk  $< 60$  mm Hg eller behov for vasopressorer), signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion, indlæggelse på intensivafdeling, død. Endepunktet var den første forekomst af bekræftet, protokoldefineret svær COVID-19 med debut mellem dag 36 og 92, begge inklusive.

forekomst syv dage efter 2. dosis. For en subgruppe i alderen 65-84 år var VE 88,9 % (CI 96%: 20,2 % - 99,7 %, n: 1.953). Studiet havde 12 mdr. opfølgningstid.

#### *Sikkerhed*

Sikkerhed er for Nuvaxovid® evalueret i godkendelsesstudierne og baseret på en interimanalyse af poolede data fra fem igangværende kliniske forsøg udført i Australien, Sydafrika, Storbritannien, USA og Mexico på deltagere på ≥18 år. På tidspunktet for analysen havde 49.950 deltagere modtaget mindst én dosis af det primære vaccinationsforløb med to doser af Nuvaxovid® (n=30.058) eller placebo (n=19.892). De hyppigste bivirkninger var ømhed på injektionsstedet (75 %), smerter på injektionsstedet (62 %), træthed (53 %), muskelsmerter (51 %), hovedpine (50 %), utilpashed (41 %), ledsmerter (24 %) og kvalme eller opkastning (15 %). Bivirkningerne var sædvanligvis af let til moderat sværhedsgrad med en gennemsnitlig varighed på mindre end eller lig med to dage for lokale hændelser og mindre end eller lig med én dag for systemiske hændelser efter vaccination. Generelt var der en højere forekomst af bivirkninger i yngre aldersgrupper. Forekomsten af ømhed på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, træthed, muskel- og ledsmerter, hovedpine, utilpashed, og kvalme eller opkastning var således højere hos voksne i alderen 18 til < 65 år end hos personer i alderen ≥ 65 år. Lokale og systemiske bivirkninger blev indberettet hyppigere efter 2. dosis end efter 1. dosis.

Sikkerhedsprofilen efter booster-dosis med Nuvaxovid® blev evalueret i et andet studie med deltagere på 18 år og derover, som havde gennemført primærvaccination med en godkendt covid-19 mRNA-vaccine eller en adenoviral vektorvaccine mod covid-19. Her blev der ikke identificeret nye formodede bivirkninger. I et andet igangværende fase 3, multicenter, randomiseret, observatørblindet, placebokontrolleret studiemodtog 12.777 deltagere en booster-dosis af vaccinen mindst seks måneder efter det primære forløb på to doser. 10.137 af deltagerne rapporterede oplevede bivirkninger inden for syv dage efter en booster-dosis. De hyppigste udvalgte bivirkninger var ømhed på injektionsstedet (73 %), smerter på injektionsstedet (61 %), træthed (52 %), muskelsmerter (51 %), hovedpine (45 %), utilpashed (40 %) og ledsmerter (26 %). (Se tabel over de registrerede bivirkninger for Nuvaxovid® i Bilag 2).

#### *Sikkerhed ved brug af Nuvaxovid® til personer, som er fyldt 65 år*

Ved sikkerhedsstudierne der lå til grund for markedsføringstilladelsen sås generelt en lidt lavere frekvens af reaktogenicitetshændelser hos de ældre personer.

#### *Sikkerhed ved brug af Nuvaxovid® til gravide*

Der er begrænset erfaring med anvendelse af Nuvaxovid® hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Det anbefales dog kun at administrere Nuvaxovid® under graviditeten, hvis de potentielle fordele opvejer alle potentielle risici for moderen og fosteret.

#### **4.4.5. Bimervax®**

Bimervax® er en proteinbaseret vaccine godkendt til forebyggelse af covid-19 infektioner til personer på 16 år og derover. Den kan anvendes som booster hos personer, der tidligere har gennemført primærvaccination med en mRNA-covid-19-vaccine. Bimervax® opnåede tilladelse til markedsføring d. 30. marts 2023, og der er på verdensplan kun givet ganske få vacciner(72).

#### *Effekt*

Vaccineeffekt for Bimervax® er kun blevet etableret som immunobridging studier. Her er den sammenlignet med Comirnaty® (Original Wuhan strain), hvor den har vist et lige så godt eller bedre antistofrespons end Comirnaty® med en 10 % margin. Bimervax®, der er en bivalent rekombinant

proteinbaseret vaccine rettet mod alfa og beta og varianterne af SARS-CoV-2 har vist en bedre beskyttelse mod omikronvarianten ift. den originale Comirnaty® vaccine(73).

#### *Sikkerhed*

Sikkerhed er for Bimervax® evalueret i godkendelsesstudierne, der inkluderer to kliniske forsøg, hhv. fase 2b og fase 3, med i alt 3.192 personer på 16 år og derover. Deltagerne modtog én dosis Bimervax® mindst tre mdr. efter en tidligere mRNA covid-19-vaccine. De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var smerte på injektionsstedet (82,8 %), hovedpine (30,8 %), træthed (31,1 %) og muskelsmerter (20,6 %). Den gennemsnitlige varighed af lokale og systemiske bivirkninger var 1-3 dage. De fleste bivirkninger forekom inden for tre dage efter vaccination og var milde til moderate i sværhedsgrad. Sikkerheden af en yderligere booster-dosis af Bimervax® som en fjerde dosis er blevet vurderet hos 288 personer i alderen 18 år og derover, som havde modtaget enten tre doser tozinameran/covid-19 mRNA-vaccine (Comirnaty® Original) eller to doser tozinameran/COVID-19 mRNA-vaccine og én dosis Bimervax og modtog en yderligere booster-dosis med Bimervax® mellem seks og 12 måneder efter den tredje foregående dosis. De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var smerte på injektionsstedet (79,9 %), hovedpine (25,0 %) og træthed (25,0 %). (Se tabel over de registrerede bivirkninger for Bimervax® i Bilag 2).

#### *Sikkerhed ved brug af Bimervax® til personer, som er fyldt 65 år*

Der er ikke angivet nogen særlig sikkerhedsprofil for ældre på 65 år og derover.

#### *Sikkerhed ved brug af Bimervax® til gravide*

Der er ingen erfaring med anvendelse af Bimervax® til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Det anbefales dog, at Bimervax® kun administreres under graviditet, når de potentielle fordele opvejer eventuelle risici for moderen og fosteret.

## **4.5. Evidensgennemgang af studier om effekt og sikkerhed af covid-19 vaccination**

Sundhedsstyrelsen har foretaget en systematisk litteraturgennemgang af de videnskabelige studier på området ud fra nogle fokuserede spørgsmål omhandlende effekt og sikkerhed af de, på tidspunktet for søgningen, fire EU-godkendte covid-19 vacciner under real-world forhold. Sundhedsstyrelsen har anvendt GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (1) til at vurdere tiltroen til den samlede evidens i relation til hvert af de spørgsmål, der ønskes besvaret.

### **4.5.1. Metode**

Indledningsvist blev defineret en række fokuserede spørgsmål, såkaldte PICO-spørgsmål. Et PICO-spørgsmål beskriver den population (Population), intervention (Intervention), sammenligningsgrundlaget (Comparator) og effektmålene (Outcome), man ønsker at undersøge i en evidensgennemgang. (Se faktaboks nedenfor for de definerede spørgsmål og Tabel 11 for de definerede PICO parametre.)

Definerede PICO spørgsmål:

- PICO 1. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til personer ≥ 65 år?
- PICO 2. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 3. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 4. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 5. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Spikevax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 6. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Bimervax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 7. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 8. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® over for Bimervax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 9. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® over for Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 10. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® over for Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 11. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til gravide?
- PICO 12. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® til gravide?
- PICO 13. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® til gravide?
- PICO 14. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Nuvaxovid® til gravide?

Tabel 11. Parametre i PICOs

Population	Intervention	Comparator	Outcomes (effektmål)
<p>- Personer på 65 år og derover, uanset eventuelle komorbiditeter, inkluderet i klinisk randomiserede forsøg eller observationelle kohorte studier. Forsøg/studier, der udelukkende inkluderer ældre med komorbiditeter er ekskluderet.</p> <p>- Gravide inkluderet i klinisk randomiserede forsøg eller observationelle studier.</p>	<p>Vaccination med en af følgende vacciner givet som seneste stik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine (Comirnaty)</li> <li>- Moderna Covid-19 vaccine (Spikevax)</li> <li>- Novavax (Nuvaxovid)</li> </ul>	<p>Placebo eller ingen vaccine.</p> <p>For PICO 5-10 sammenlignes hver enkelt af de fire undersøgte vacciner med hinanden.</p>	<p><u>Effektmål for begge populationer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SARS-CoV-2 infektion (bekræftet ved PCR eller antigen test)</li> <li>- Covid-19 symptomatisk sygdom (bekræftet ved PCR eller antigen test)</li> <li>- Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)</li> </ul>

	- Bimervax		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indlæggelse af alle årsager</li> <li>- Indlæggelse på intensiv afdeling pga. covid-19 (PCR-bekræftet)</li> <li>- Intubationsbehov og iltkrav pga. covid-19 (PCR-bekræftet)</li> <li>- Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)</li> <li>- Død af alle årsager</li> <li>- Alvorlige bivirkninger (SAE)</li> <li><u>Specifikke effektmål for populationen gravide:</u></li> <li>- Præterm fødsel</li> <li>- Foster/spædbarnsdød</li> </ul>
--	------------	--	--

For at sikre, at studiefundene vil være repræsentative for en dansk kontekst, blev litteratursøgningen geografisk afgrænset til EU, EEA-land, UK, Oceanien eller Nordamerika. For ydermere at vurdere effekten af vaccination overfor den aktuelle situation med omikronvarianten og dennes subvarianter som de dominerende cirkulerende SARS-CoV-2-varianter, er søgningen afgrænset til vaccinationsstik givet fra juli 2022 eller senere svarende til fremkomsten af de første variantopdaterede vacciner.

Ud fra de fokuserede spørgsmål er der udarbejdet en søgestrategi som grundlag for den systematiske litteratursøgning. Litteraturen er efterfølgende gennemgået og kvalitetsvurderet ud fra en vurdering af risiko for bias. Slutteligt er data samlet i metaanalyser, således at hvert effektmål er præsenteret med sit eget overordnede resultat (effekttestimat), og opsummeret i evidensprofiler. For yderligere information om den anvendte metode henvises til bilag 3.

#### 4.5.2. Resultater

##### Litteratursøgningen

Der blev i litteratursøgningen ikke fundet nogen randomiserede forsøg for nogen af populationerne. Der blev i alt fundet 13 kohortestudier, som opfyldte inklusionskriterierne. Tre studier blev efterfølgende ekskluderet, da forsøgspopulationerne her var beskrevet i andre, nyere studier. Yderligere to studier blev ekskluderet efter kvalitetsvurdering, idet der blev fundet alvorlig risiko for bias. Således indgik otte studier i den endelige analyse.

##### Populationer

Ingen af de inkluderede studier undersøgte effekt og sikkerhed ved vaccination mod covid-19 hos gravide.

##### Vacciner

Ingen af de inkluderede studier undersøgte effekt og sikkerhed ved vaccination mod covid-19 med en proteinbaseret vaccine.

##### Fund

**PICO 1: Effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til personer på 65 år og derover.**

##### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)

Effektmålet 'Indlæggelse pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i fire kohortestudier med opfølgningsperiode 6-11 måneder for hele kohorten. Studierne inkluderede i alt 17.184.887 personer på 65 år og derover. Metaanalysen for disse fire studier viste en relativ risiko (RR) på 0,38 (CI 95%: 0,27-0,55), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) på 62 % (CI 95 %: 45 %-73 %) for personer på 65 år og derover, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination i samme periode. Forskellen svarer i absolutte tal til 24 færre indlæggelser (CI 95 %: 18 færre til 28 færre) pga. covid-19 (PCR-bekræftet) pr. 10.000 personer, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination. Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding. Samlet set nedsætter vaccination med Comirnaty® sandsynligvis indlæggelser pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

Tre studier rapporterede estimater for vaccineeffektivitet (VE) stratificeret på to aldersgrupper, hhv. 65-79 år og ≥ 80 år samt opgjort for forskellige tidsperioder. Disse estimater kan tilgås i bilag 3.

##### Effektmål: Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)

Effektmålet 'død pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i de samme fire studier. Metaanalysen viste en relativ risiko på 0,22 (CI 95 %: 0,11-0,43) svarende til en reduktion af død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) på 78 % (CI 95%: 57 %-89 %) for personer på 65 år eller derover, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination i samme periode. Forskellen svarer i absolutte tal til 51 færre dødsfald pr. 100.000 personer (CI 95 %: 38 færre til 59 færre), der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination.

Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding. Samlet set nednætter Comirnaty® sandsynligvis dødsfald pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

Tre studier rapporterede VE estimater stratificeret på to aldersgrupper, hhv. 65-79 år og  $\geq 80$  år samt opgjort for forskellige tidsperioder. Disse estimater kan tilgås i bilag 3.

#### Effektmål: Død af alle årsager

Effektmålet 'død af alle årsager' blev belyst i ét kohortestudie med en opfølgningsperiode på 24 uger for hele kohorten. Men det afrapporterede fund gav fortolkningsmæssige udfordringer og gengives derfor ikke.

#### Evidensprofil

Outcome	Resultater og målinger	Sammenligning (Ingen vaccination)	Intervention (Comirnaty®)	Tiltro til estimater	Sammenfatning
Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)	Relative risiko 0,38 (CI 95% 0,27 – 0,55)  Baseret på data fra 17.184.900 patienter i 4 studier. Opfølgningstid: 6-11 mdr.	39  Per 10.000  Forskel:	15  Per 10.000  24 færre per 10.000  (CI 95% 28 færre – 18 færre)	Moderat  Pga. alvorlig risiko for bias pga. confounding	Comirnaty® nedsætter sandsynligvis indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt
Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)	Relative risiko 0,22 (CI 95% 0,11 – 0,43)  Baseret på data fra 17.193.300 patienter i 4 studier. Opfølgningstid: 6-11 mdr.	66  Per 100.000  Forskel:	15  Per 100.000  51 færre per 100.000  (CI 95% 59 færre – 38 færre)	Moderat  Pga. alvorlig risiko for bias pga. confounding	Comirnaty® nedsætter sandsynligvis død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt

#### PICO 5: Effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® overfor Comirnaty® til personer på 65 år og derover

#### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)

Effektmålet 'Indlæggelse pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i ét kohortestudie med en opfølgningsperiode på 24 uger. Studiet inkluderede 1.087.190 personer på 65 år og derover.

Analysen viste en relativ risiko på 0,77 (CI 95%: 0,70-0,84), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet) på 23 % (CI 95%: 16 % - 30 %) for personer på 65 år og derover, der vaccineres med Spikevax® sammenlignet med personer på 65 år og derover, der vaccineres med Comirnaty®. Forskellen svarer i absolutte tal til 5 færre indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) pr. 10.000, der vaccineres med Spikevax® frem for Comirnaty® (CI 95%: 3 færre til 6 færre).

Tiltroen til estimatet er lav grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding, samt det faktum at effekten kun er belyst i ét studie. Samlet set medfører vaccination med Spikevax® muligvis en yderligere reduktion af indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) sammenlignet med vaccination med Comirnaty®.

#### Evidensprofil

Outcome	Resultater og målinger	Sammenligning (Comirnaty®)	Intervention (Spikevax®)	Tiltro til estimer	Sammenfatning
Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)	Relative risiko 0,77  (CI 95% 0,7 – 0,84)  Baseret på data fra 1.087.190 patienter i 1 studie. Opfølgningstid: 24 uger.	21  Per 10.000  Forskel:	16  Per 10.000  5 færre per 10.000  (CI 95% 6 færre – 3 færre)	Lav  Pga. alvorlig risiko for bias pga. confounding, samt pga. kun et studie (imprecision)	Spikevax® medfører muligvis nogen forbedring af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) sammenlignet med Comirnaty®

#### PICO NY: Effekt og sikkerhed ved vaccination med mRNA (Comirnaty®/Spikevax®) til personer på 65 år og derover

To studier undersøgte vaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® overfor ingen vaccination af en population på 65 år og derover. De præsenterede estimer er ikke præsenteret for de to vacciner enkeltvis, hvorfor der er defineret et nyt PICO spørgsmål efter gennemført litteratursøgning.

#### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)

Effektmålet 'indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i to kohortestudier med en opfølgningsperiode på 12 uger for hele kohorten. Studierne inkluderede i alt 390.655 personer på 65 år og derover. Metaanalysen viste en hazard ratio på 0,52 (CI 95%: 0,33 - 0,82) svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) på 48 % (CI 95 %: 18 % - 67 %) for personer på 65 år eller derover, der vaccineres med enten Comirnaty® eller Spikevax® sammenlignet med personer, der ingen vaccine fik i samme periode. Forskellen svarer til 7 færre indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) pr. 10.000 personer, der vaccineres med Comirnaty®/Spikevax® end ved ingen vaccination (CI 95%: 3 færre til 10 færre).

Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding. Samlet set nedsætter Comirnaty®/Spikevax® sandsynligvis indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

Outcome	Resultater og målinger	Sammenligning (Ingen vaccination)	Intervention (Comirnaty® / Spikevax®)	Tiltro til estimerer	Sammenfatning
Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)	Hazard ratio 0,52 (CI 95% 0,33 – 0,82)  Baseret på data fra 390.655 patienter i 2 studier. Opfølgningstid : 12 uger.	15  Per 10.000  Forskel:	8  Per 10.000  7 færre per 10.000  (CI 95% 10 færre – 3 færre)	Moderat  Pga. alvorlig risiko for bias pga. confounding	Comirnaty®/Spikevax® nedsætter sandsynligvis indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet) væsentligt

#### Opsummering på evidensgennemgang

Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang på baggrund af 14 prædefinerede fokuserede spørgsmål om effekt og sikkerhed af de på det pågældende tidspunkt fire EU-godkendte vacciner. I alt otte observationelle studier blev inkluderet i analysen. På baggrund af denne evidensgennemgang er de væsentligste fund:

- Comirnaty® nedsætter sandsynligvis indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.
- Comirnaty® nedsætter sandsynligvis død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.
- Spikevax® medfører muligvis en yderligere reduktion af indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) sammenlignet med vaccination med Comirnaty®.
- Ud fra litteratursøgningen er der ikke fundet datagrundlag for at vurdere relevansen af et vaccinationsprogram til de gravide.
- Ud fra litteratursøgningen er der ikke fundet datagrundlag for at sammenligne effekt af og sikkerhed ved vaccination med en proteinbaseret over for en mRNA-vaccine.

#### 4.6. Forventninger til fremtidige covid-19 vacciner

Som beskrevet ovenfor er covid-19-vaccinerne siden 2022 blevet opdateret årligt for at sikre bedst mulig beskyttelse mod de primært forekommende varianter i hver sæson. Denne strategi med hyppige opdateringer af vaccinerne er der dog bred enighed om ikke er hensigtsmæssig på sigt. En mere bæredygtig vaccinationsstrategi kan i stedet opnås igennem udvikling af nye vaccintyper, der kan sikre en høj og langvarig krydsbeskyttelse (dvs. fuld eller delvis beskyttelse mod beslægtede patogener) mod SARS-CoV-2 varianter og dermed reducere behov for opdatering af vacciner og nye boostere.

"Next-generation" covid-19-vacciner er en samlet betegnelse for nye covid-19-vacciner, der forventes at blive udviklet i fremtiden, og som adresserer nogle af ulemperne de nuværende covid-19 vacciner har, fx behov for hyppig variantopdatering, relativt kortvarig effekt og manglende effekt over for smitte (transmission). Next-generation covid-19-vacciner omfatter pan-sarbecovirus og såkaldte variantsikre covid-19-vacciner samt øvrige vacciner med ønskede egenskaber, fx intranasale vacciner (vacciner der gives som pust i næsen), der forventes at have en bedre beskyttelse mod smitte.

Sarbecovirus er en sammentrækning af de såkaldte SARS-betacoronavirus og omfatter SARS-CoV, der er årsag til SARS, som første gang blev påvist i forbindelse med et stort udbrud i Hong Kong i 2002-2003, SARS-CoV-2, som er årsag til covid-19, og andre coronavirusstammer, der forekommer hos dyr. En pan-sarbecovirus vaccine sigter dermed mod at kunne yde beskyttelse mod flere forskellige coronavirusstammer, såkaldt krydsbeskyttelse, hvilket vil sikre en langvarig beskyttelse imod såvel nye SARS-CoV-2 varianter som andre mulige fremtidige coronavirus. Disse vacciner forventes dog ikke at være klar til markedsføring i de næstkommende år.

Variantsikre vacciner er en "light"-udgave af pan-sarbecovirus-vacciner, der kun sigter mod at kunne opnå beskyttelse mod flere forskellige SARS-CoV-2 varianter – historiske og nuværende såvel som eventuelle fremtidige. Her er allerede flere vacciner under klinisk udvikling i fase 1-2 studier, som baserer sig på kendte koncepter, fx anvendelse af en kombination af flere immunogener (spike + andre SARS-CoV-2 proteiner), vacciner som i højere grad stimulerer T-celle aktivitet og dermed sikrer længerevarende beskyttelse, nye forbedrede adjuvanter, heterolog anvendelse af forskellige vaccintyper til primærvaccination og boost m.fl. Variantsikre vacciner anses for et videnskabeligt realistisk mål, og de første kliniske data forventes indenfor de næste 2-3 år, dog afhængigt af finansieringen af nextgen-programmet.

Herudover er der i øjeblikket igangværende kliniske studier af flere kombinationsvacciner mod covid-19 og influenza. Begge producenter bag mRNA-vaccinerne har aktuelt en kombinationsvaccine i fase 3 studier. Det vurderes, at disse vacciner muligvis vil kunne være tilgængelige på det amerikanske marked i efteråret 2025. Producenten bag Nuvaxovid® har udviklet en kombinationsvaccine, som tidligst vurderes at være tilgængelig på først det amerikanske marked til efteråret 2026 og efterfølgende det europæiske. Disse vacciner hører ikke til i gruppen blandt next-generation vacciner, fordi de anvender den samme vaccineteknologi, som er kendt fra de nuværende covid-19 og influenza vacciner.

#### 4.7. Opsummering

Dette kapitel har beskrevet virkningsmekanismerne ved de to anvendte teknologier for covid-19-vacciner, hhv. mRNA-vacciner og proteinbaserede vacciner. Effekt og sikkerhed ved de fem EU-godkendte vacciner er beskrevet ud fra EMA's officielle dokumenter samt en systematisk litteraturgennemgang, der er foretaget på baggrund af en række fokuserede spørgsmål. De gennemgåede data viser, at der på verdensplan er meget stor erfaring med brug af mRNA-vaccinerne Comirnaty® og Spikevax®, men fortsat sparsom erfaring med brug af de proteinbaserede vacciner. De pågældende mRNA-vacciner ser fortsat ud til at være sikre at bruge med få alvorlige bivirkninger og en veletableret bivirkningsprofil. Samtidigt lader de til at have en god effekt overfor effektmålene indlæggelse og død pga. covid-19. Ud fra litteratursøgningen er der ikke én af vaccinerne, der har vist sig at være markant bedre end den anden, hvorfor man vil kunne anvende både Comirnaty® og Spikevax® i et fremtidigt vaccinationsprogram. Der er i denne evidensgennemgang ikke fundet datagrundlag for at træffe beslutning om, hvorvidt en proteinbaseret vaccine kan anvendes i et fremtidigt vaccinationsprogram. Der er ej heller fundet data, der kan danne grundlag for en beslutning om, hvorvidt

der skal foretages ændringer i tilbuddet om vaccination af gravide. Slutteligt er forventningen til udviklingen af nye covid-19-vacciner beskrevet.

## 5. Sundhedsøkonomi

Formålet med dette kapitel er at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at fortsætte det nuværende covid-19-sæsonvaccinationsprogram. For at give en bredere forståelse af problemstillingen indledes kapitlet med en gennemgang af den eksisterende litteratur på området. Formålet er at perspektivere MTV'ens sundhedsøkonomiske analyse, herunder at give et billede af, hvordan forskellige antagelser og nationale forskelle i vaccinationsprogrammer kan påvirke resultaterne.

Kapitlet er opdelt i fire dele:

- **DEL 1:** En beskrivelse af Serum Institutets epidemiologiske model, som de økonomiske beregninger er baseret på
- **Del 2:** Et overblik over eksisterende økonomiske analyser af covid-19-vaccination baseret på en systematisk litteraturgennemgang
- **Del 3:** En analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at fortsætte det nuværende covid-19-sæsonvaccinationsprogram
- **Del 4:** Følsomhedsanalyser.

I analysen estimeres de omkostninger og effekter, der er forbundet med fortsættelsen af programmet med en aldersgrænse på 65 år, og resultatet sammenlignes med et ophør af sæsonvaccinationsprogrammet og med forskellige scenarier, hvor aldersgrænsen hæves. Dette giver et grundlag for at vurdere omkostningseffektiviteten af indsatsen.

### 5.1. Modelbeskrivelse

Statens Serum Institut har leveret simuleringer af fremtidige covid-19 sæsoner i Danmark til brug som epidemiologisk grundlag i den sundhedsøkonomiske analyse. Disse simuleringer tager udgangspunkt i den epidemiologiske situation for sæsonerne 2022/23 og 2023/24, hvor hver sæson begynder 1. september og slutter 31. august det følgende år. Epidemiologisk set, er vi i disse perioder i en situation hvor størstedelen af befolkningen har opnået en vis grad af immunitet overfor SARS-CoV-2, enten gennem infektion med SARS-CoV-2, vaccination mod covid-19 eller begge.

Datagrundlaget indeholder kun to sæsoner, hvorfor det ikke er muligt at lave en statistisk analyse på alle parametre, fordi to observationer ikke er nok til at estimere en fordeling. Der er derfor lavet simuleringer som bygger på nogle antagelser om fremtidige sæsoner baseret på hvad der hidtil er observeret i tidligere sæsoner, samt på statistiske beregninger af parametre i det omfang det er muligt.

Overordnet set anvender simuleringerne to antagelser om de fremtidige smittebølger med SARS-CoV-2:

- 1) At de valgte sæsoner (2022/23 og 2023/24) er repræsentative for den nuværende og fremtidige epidemiologiske situation
- 2) At introduktionen af fremtidige varianter af SARS-CoV-2 vil medføre ændringer i smitsomhed og alvorlighed som er sammenlignelige med tidligere variantintroduktioner

Med hensyn til punkt 1), lægges der til simuleringerne stor vægt på, at definere det såkaldte "referencescenarie", som beskriver den forventelige intensitet, dvs. andele af befolkningen som vil blive smittet med SARS-CoV-2 hvis de ikke vaccineres mod covid-19 i den pågældende sæson og de heraf estimerede risici for indlæggelse, indlæggelse på intensiv (ITA), brug af respirator og død. Dertil er det vigtigt at tage højde for vaccineeffektiviteten, som har betydning for alle disse parametre.

Referencescenariet er udgangspunktet for simuleringerne. Det er estimeret således, at det udgør et gennemsnit af sæson 2022/23 og 2023/24 i forhold til forventet alvorlighed af fremtidige sæsoner (mht. risiko for indlæggelse), og i forhold til smittebølgens størrelse (hvor mange der bliver smittede). Udover disse to antagelser om fremtidige sæsoner estimeres, til brug i referencescenariet, et antal parametre på baggrund af forskellige data:

- **Risikoen for indlæggelse givet infektion med SARS-CoV-2:** Den første omikronbølge kombineret med seroprævalensstudier er benyttet til at estimere risikoen for indlæggelse givet infektion. I denne periode var der stadig en høj testaktivitet som, koblet med et estimat af mørketallet, gør det muligt at estimere antal faktisk smittede.
- **Vaccineeffektivitet over tid:** Vigende immunitet efter vaccination er estimeret på baggrund af analyser af data fra sæson 2022/23 og 2023/24. Vaccineeffektiviteten mod alvorlig sygdom antages at starte på 80% 14 dage efter vaccination med en halveringstid på 180 dage.
- **Tilslutning til vaccination:** For hver aldersgruppe antages samme tilslutningsgrad som i sæson 2023/24, hvis gruppen tilbydes vaccination.
- **Risiko for indlæggelse på intensiv afdeling (ITA) givet indlæggelse, behov for respirator givet ITA, og risiko for død givet smitte:** Estimeret på baggrund af data fra sæson 2022/23 og 2023/24.

Vaccination mod covid-19 beskytter i mindre grad mod smitte med SARS-CoV-2 og i højere grad mod indlæggelse og død pga. covid-19, men har samtidigt et stort fald i effekt over tid. Derfor er det vigtigt, at vigende immunitet medtages i estimeringen af referencescenariet.

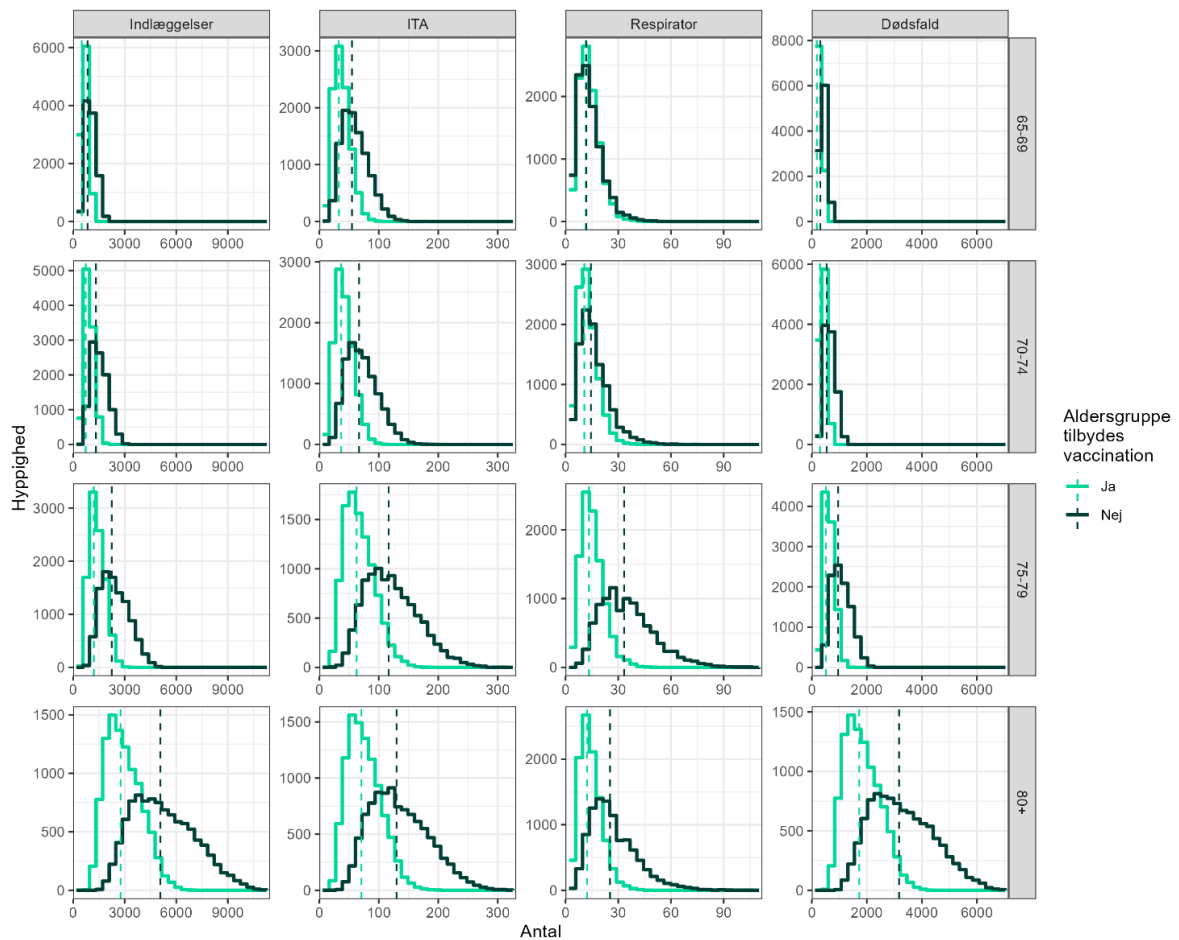
Som det sås for sæson 2022/23 og 2023/24 kan der være væsentlig forskel på, hvornår smittebølgerne rammer, og dermed væsentlig forskel på, hvor stor effekt vaccination mod covid-19 har i befolkningen, fordi timingen af vaccinationsprogrammet er fast på tværs af sæsoner, og effekten aftager over tid. På samme måde er det forventeligt, at fremtidige smittebølger vil ramme på forskellige tidspunkter og derfor være en kilde til usikkerhed ift. effekten af sæsonvaccinationsprogrammet mod covid-19. I modelsimuleringerne antages det, at den største smittetop ligger i vintermånederne. Derved kan vaccineeffektiviteten på et givent tidspunkt estimeres på baggrund af den vigende immunitet efter vaccination, som er observeret i sæson 2022/23 og 2023/24 med opstart af vaccinationsprogrammet pr. 1. oktober.

Med hensyn til punkt 2), er der til simuleringerne lavet nogle skøn af den forventede smitsomhed og alvorlighed af fremtidige SARS-CoV-2 varianter. Der sker løbende en udvikling i variantsammensætningen af SARS-CoV-2 og det er forventeligt at dette vil fortsætte. Konsekvenserne af disse er i sagens natur ikke mulige at bestemme, men der er til simuleringerne benyttet antagelser om at det fremtidige udfaldsrum for den relative smitsomhed og relative alvorlighed vil falde inden for 50%-150% af sæson 2022/23 og 2023/24. Disse antagelser er i overensstemmelse med den hidtidige udvikling i variantsammensætningen.

Tidligt i covid-19 epidemien oplevede man at skiftende varianter udviste meget stor forskellighed i smitsomhed og alvorlighed. For nuværende observeres mere en gradvis ændring som følge af mindre ændringer i omikronvarianten. I modellen tages der udgangspunkt i det nuværende niveau, men dette er ikke givet, og man kan forestille sig at fremtidige SARS-CoV-2 varianter vil bevæge sig mod et nyt niveau, fx imod lavere alvorlighed, som vil føre til færre indlæggelser og dermed mindre sygdomsbyrde i de efterfølgende år. For en mere detaljeret beskrivelse se Bilag 4: Epidemiologisk metode.

Alle antagelser og parametre kombineres i en såkaldt Monte Carlo model, som bruges til at simulere 10.000 realistiske fremtidige sæsoner for hver af de vaccinationsscenarier som undersøges. Udfaldene fra disse simuleringer repræsenterer således de plausible spænd for sygdomsbyrden under de forskellige scenarier.

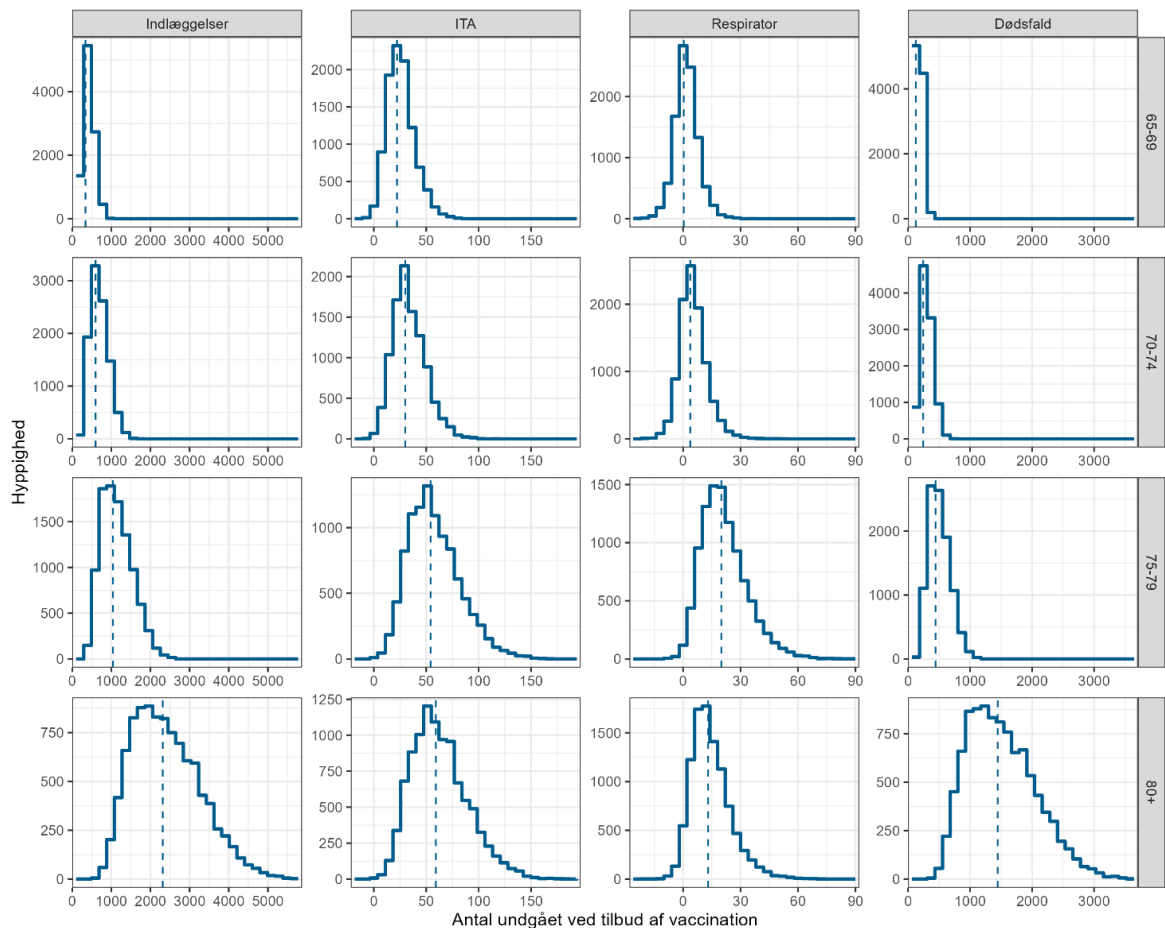
Et eksempel på én simulering af et fremtidigt scenarie kunne være et år med en variant, som er 20% mere smitsom og 10% mindre alvorlig end de nuværende varianter. Samtidigt falder smittetoppen i slutningen af februar. Resultaterne i Figur 5 til Figur 8 er baseret på 10.000 sådanne simuleringer.



Figur5. Histogram over modelsimuleringerne. For hver aldersgruppe vises hyppigheden af simuleringer med det givne antal indlæggelser, intensive indlæggelser (ITA), behov for respirator og død. Simuleringerne dækker forskellige vaccinationsscenarier hvor hver aldersgruppe enten tilbydes eller ikke tilbydes vaccination. Stiplede linjer indikerer gennemsnit af simuleringerne.

Figur 5 viser udfaldsrummet af antal: indlæggelser, indlæggelser på intensiv (ITA), respirator og dødsfald, for de respektive aldersgrupper (65-69-, 70-74-, 75-79- og 80+-årige), i de tilfælde hvor aldersgruppen enten tilbydes vaccination eller ej. Tilbydes alle aldersgrupperne vaccination er situationen meget lig den nuværende epidemiologiske situation, og det ses at byrden for de fleste udfald er klart størst for de 80+-årige. På samme måde ses det at effekten af at tilbyde vaccination er størst (absolut set) blandt de 80+-årige, mens den relative effekt er nogenlunde ens på tværs af aldersgrupper, med undtagelse af behov for respirator blandt de yngste aldersgrupper i simuleringerne. Det bemærkes, at hvert udfald har et relativt stort spænd som stammer fra de overnævnte usikkerheder i hvornår smittebølgerne rammer og hvad den fremtidige variantsammensætning har af effekt på smitsomhed og alvorlighed.

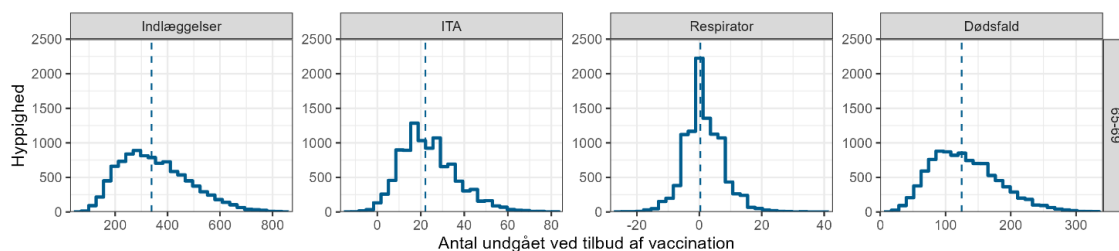
Modelsimuleringerne har fastholdt den relative smitsomhed, alvorlighed, og vaccineeffektivitet på tværs af de fire vaccinationsscenarier (65+, 70+, 75+, 80+). Dette gør det muligt at opgøre den vundne effekt ved tilbud om vaccination for hver af de 10.000 realiseringer. Denne vundne effekt ved vaccination i en sæson vises i Figur 6, opgjort for hver aldersgruppe og udfald (antal indlæggelser, ITA, respirator og dødsfald).



Figur 6. Histogram af effekt af vaccination fra modelsimuleringerne. For hver aldersgruppe vises antallet af undgåede udfald opnået ved vaccination i hver model realisation for indlæggelser, intensiv indlæggelse (ITA), behov for respirator og død. Stiplede linjer indikerer gennemsnit af simuleringerne.

Figur 6 viser udfaldsrummet af antal sparede: indlæggelser, ITA, respirator og dødsfald for de respektive aldersgrupper (65-69-, 70-74-, 75-79- og 80+-årige), når man sammenligner scenarier med eller uden tilbud om vaccination. Det bemærkes, at for indlæggelse med respirator observeres der i nogle tilfælde negative effekter. Dette skyldes alene at risikoen for respirator indlæggelse generelt er lille, og at usikkerheden på estimatet betyder, at det tilfældige (stokastiske) element i simuleringerne dominerer. Som eksempel kan brug af respirator blandt de 65-69-årige fremhæves. I simuleringerne ses ingen betydelig forskel med eller uden tilbudt vaccination i denne aldersgruppe (Figur 5), hvorfor antallet af undgåede respirator indlæggelser i Figur 6 er centreret omkring 0 men med et spænd som udviser både negative og positive effekter.

Effekten af tilbudt vaccination er tydelig for de fleste udfald i de fleste aldersgrupper. For aldersgruppen 65-69-årige er effekten mindre, hvorfor vi viser effekten igen i Figur 7, hvor resultaterne fra Figur 6 vises for aldersgruppen med en anden skala (x-akse). I denne figur, er det tydeligt at tilbud om vaccination har en væsentlig effekt for alle udfaldene på nær behov for respirator.



Figur 7. Histogram af effekt af vaccination fra modelsimuleringerne blandt de 65-69-årige. Figuren viser de samme undgåede udfald som Figur 6, men benytter en anden skala på akserne som tydeliggør effekten blandt de 65-69-årige. Stiplede linjer indikerer gennemsnit af simuleringerne.

## 5.2. Gennemgang af sundhedsøkonomisk litteratur vedrørende covid-19-vaccination

I dette afsnit kortlægges og sammenfattes litteratur med afsæt i det systematiske review *Economic evaluation of COVID-19 vaccination: A systematic review*.<sup>(74)</sup> Afsnittet er altså en udvidelse af dette review med forskning, som er udgivet *efter* studiets tidsbegrænsning, som er september 2022.

### 5.2.1. Metode

Relevante økonomiske studier blev identificeret gennem en systematisk litteratursøgning og efterfølgende systematisk gennemgang af de identificerede publikationer. Søgningen blev foretaget for perioden september 2022 til juli 2024. Der blev søgt på engelsksprogede artikler. Af Tabel 12 fremgår, hvilke databaser der blev søgt i. Den detaljerede søgeprotokol kan findes i Bilag 5.

Tabel 12 Databaser og fundne referencer

Database	Fund (før dublet sortering)	Søgedato
PUBMED	348	02-07-2024
CINHAL	189	02-07-2024
EconLit	5	02-07-2024
SCI-Expanded	274	02-07-2024
Social Sciences Citation Index	65	02-07-2024
Embase	859	02-07-2024

Den identificerede litteratur blev gennemgået med afsæt i følgende in- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier:

- Systematiske reviews af økonomiske analyser af COVID-19-vaccination
- Primærstudier i form af økonomiske analyser af COVID-19-vaccination, og som ikke indgår i inkluderede systematiske reviews

- Studier, der er baseret på data fra lande, hvis befolkning og/eller sundhedsvæsen er nogenlunde sammenlignelig med Danmark, dvs. studier baseret på data fra Europa, Nordamerika, Australien og New Zealand
- Udgivet efter september 2022.

Eksklusionskriterier:

- Systematiske reviews baseret på studier, hvor alle inkluderede studier også indgår i reviews af nyere dato
- Primærstudier, der kun beskriver resultater af modelberegninger, men mangler transparens med hensyn til anvendt metode
- Primærstudier, som er inkluderet i systematiske reviews
- Ikke peer-reviewet.

### 5.2.2. Resultater af litteraturgennemgangen

Litteratursøgningen resulterede i fundet af 1.199 artikler efter frasortering af dubletter (Se Bilag 5). 12 potentielt relevante artikler blev identificeret under screeningen af litteraturen. Ved den efterfølgende gennemlæsning af artiklerne, blev yderligere 7 artikler frasorteret, da de ikke omhandlede økonomiske analyser og derfor ikke opfyldte inklusionskriteriet (75-86). Det endelige antal af artikler, der blev inddraget i gennemgangen, var derfor 5 (75-79). Se Bilag 5 for en oversigt over den inkluderede litteratur. I det følgende afsnit gennemgås de overordnede resultater fra de 5 artikler.

### 5.2.3. Primære økonomiske analyser

De fem primære økonomiske evalueringer, der blev identificeret i litteratursøgningen, omhandlede covid-19-vaccination af befolkningen i Polen, Canada, Baskerlandet, USA og Tyskland. Fælles for disse studier er, at de konkluderer, at vaccination er omkostningseffektiv, og at omkostningseffektiviteten forøges, når vaccinationen målrettes grupper med høj risiko for svære covid-19-komplikationer. De inkluderede studier bygger på epidemiologiske data for perioden mellem 2020 og 2023.

I den canadiske model sammenlignes vaccination med ingen vaccination af den generelle befolkning (78); her finder de, at vaccination er en nettogevinst på 1.475 mia. kr. i et samfundsøkonomisk perspektiv. Resultaterne blev opdelt i forskellige vaccinepriser i en følsomhedsanalyse, og her er der ingen ændringer på hovedkonklusionerne – det er nettogevinst at vaccinere den generelle befolkning. Modellering dækker perioden fra 2020-2022.

I den polske model sammenlignes vaccination med ingen vaccination af den generelle befolkning<sup>8</sup> (76); her finder de en pris pr. kvalitetsjusteret leveår (QALY herefter) på 10.920 kr. i et sundhedssektorperspektiv. Resultaterne blev opdelt i aldersgrupper, og her viser resultaterne, at det er

### Økonomiske analyser og terminologi

Èt af grundelementerne i økonomiske analyser er omkostningsperspektivet. Perspektivet afgør, hvilke omkostninger der bliver inkluderet i selve analysen – i sundhedsøkonomiske analyser er der typisk to typer af perspektiver (94)

*Sundhedssektorperspektiv:* Her inkluderes afholdte udgifter til sundhedsydelser.

*Samfundsøkonomisk perspektiv:* Dette perspektiv er en udvidelse af sundhedssektorperspektivet – her inkluderes afholdte udgifter i andre relevante sektorer samt løntabet på arbejdsmarkedet som følge af sygdom.

### Dominans:

En eksisterende behandling kan blive domineret af en nyere behandling eller dominere en nyere behandling.

Hvis behandlingen er billigere og bedre, betegnes behandlingen som værende dominant.

Se "Sundhedsøkonomi" (95).

<sup>8</sup> Medmindre andet er angivet, dækker den generelle befolkning alle individer i et land i alderen 18+ år.

omkostningsbesparende at vaccinere populationen over 60 år. Modellering bygger på data frem til januar 2021.

I den baskiske model sammenlignes vaccination med ingen vaccination af den generelle befolkning (79); her er en pris pr. QALY på 5.350 kr. i et sundhedssektorperspektiv ved brug af listepriser for vaccinen. Resultaterne blev opdelt i komorbiditetsgrader, køn, socioøkonomiske karakteristika samt officielle og faktiske vaccinepriser i en følsomhedsanalyse.<sup>9</sup> Her viser analysen, at det er omkostningsbesparende at vaccinere den generelle befolkning, hvis de faktiske priser bruges. Der er ingen forskelle i effekten på tværs af socioøkonomiske karakteristika. Ydermere viser de, at den største omkostningsbesparelse findes i gruppen med mest komorbiditet, som også er gruppen med den højeste risiko for et alvorligt covid-19-forløb. Modellering bygger på data indsalet frem til sidste kvartal af 2020.

I den amerikanske model sammenlignes vaccination med ingen vaccination af den generelle befolkning (77); her finder de en pris pr. QALY på 51.500 kr. i et sundhedssektorperspektiv. Resultaterne blev opdelt mellem vaccineproducenter i et samfundsøkonomisk og sundhedssektorperspektiv i en følsomhedsanalyse. Her viser resultaterne, at omkostningseffektiviteten varierer med vaccinepris og vaccineproducenter i begge perspektiver. Den amerikanske model indeholder data indsamlet frem til sommeren 2023.

I den tyske model sammenlignes vaccination med ingen vaccination af befolkningen over 60 år samt delbefolkningen med særlig risiko for alvorlige covid-19-forløb i et sundhedssektorperspektiv (75). Analysen finder, at vaccination i et sundhedssektorperspektiv dominerer scenariet uden vaccination. Resultaterne finder, at konklusionen er følsom over for ændringer i vaccineprisen. Den tyske model indeholder data indsamlet frem til april 2023.

I hverken Polen, Canada, Baskerlandet, USA eller Tyskland findes en formaliseret officiel grænse for, hvad der konkret betragtes som omkostningseffektivt, det vil sige, hvilken omkostningseffektivitetsratio der er acceptabel. Men modellerne refererer til betalingsvillighedsgrænser i andre lande, som typisk ligger i intervallet mellem 160.000 kr. og 500.000 kr. pr. QALY (87).

Forskellene i modellernes resultater kan bl.a. tilskrives forskelle i inkluderede omkostninger, effektmål, vaccinationsdækningen i befolkningen samt tidsperioden for de anvendte epidemiologiske data. Modeller, der særlig er målrettet de ældste samt særlige risikogrupper, finder generelt, at covid-19-vaccination dominerer alternativet uden vaccination.

#### 5.2.4. Opsummering af litteraturgennemgang

De eksisterende analyser af covid-19-vaccination af den generelle befolkning fundet ved litteraturgennemgangen viser, at vaccination er omkostningseffektivt. Desuden er der større gevinst ved at målrette vaccinationen mod ældre samt andre grupper, der har høj risiko for at opleve et alvorligt forløb med covid-19. Flere af de inkluderede studier indikerer, at omkostningseffektiviteten af vaccinationsprogrammet primært afhænger af vaccineprisen. De forskellige analyser dækker lidt forskellige perioder i pandemien fra 2020-2023. Dette har ikke umiddelbar betydning for modellernes konklusion om omkostningseffektiviteten af et vaccinationsprogram. Såfremt de epidemiologiske forudsætninger ændrer sig i fremtiden, vil det forventeligt have betydning for relevansen af modeller, der er baseret på ældre data.

---

<sup>9</sup> De officielle priser er listeprisen for vaccinen. De faktiske priser er den pris, som er forhandlet af Europa-Kommissionen.

### 5.3. Sundhedsøkonomisk analyse af covid-19-vaccination i Danmark

Dette afsnit indeholder en økonomisk analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser af det nuværende covid-19-sæsonvaccinationsprogram, som er målrettet befolkningen på 65 år og derover (herefter kaldet vaccinationsprogrammet). Analysen estimerer de meromkostninger og -effekter, der er forbundet med vaccinationsprogrammet, og opsummerer resultaterne i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER), som giver information om programmets omkostningseffektivitet.

Effekter og omkostninger opgøres samlet for målgrupperne 65+ år, 70+ år, 75+ år, 80+ år og ingen vaccination. For at belyse omkostningseffektiviteten analyseres målgrupperne separat, således at omkostningseffektivitetsanalyse opgøres for fire forskellige målgrupper: vaccination af personer på 65-69 år, 70-74 år, 75-79 år og 80+ år. Formålet er at vurdere, om vaccinationsprogrammet er omkostningseffektivt, og hvilke aldersgrupper der bør inkluderes i programmet ud fra et økonomisk perspektiv.

Personer under 65 år, der tilhører visse risikogrupper og på denne baggrund er omfattet af et vaccinationstilbud, vil ikke blive vurderet i denne analyse. Denne gruppe er relativt lille og forventes ikke at påvirke analysens endelige resultat. Analysen er baseret på epidemiologiske data leveret af Statens Serum Institut (SSI). (Se modelparametre i bilag 5)

### 5.4. Datagrundlag for den sundhedsøkonomiske analyse

I dette afsnit beskrives de centrale elementer, der indgår i den økonomiske analyse af vaccinationsprogrammet. Analysen består af to hovedelementer: effekter og omkostninger. Effekten af vaccinationsprogrammet måles som vundne leveår, mens omkostningerne opgøres som omkostninger til vaccinen, hospitalsindlæggelser, intensivafdelinger og respiratorforbrug.

#### 5.4.1. Datagrundlag: Forbrug af ydelser

Udgangspunktet for den økonomiske analyse af covid-19-vaccination er simuleringer af sandsynlige fremtidige sæsoner leveret af Statens Serum Institut. Tabel 13 viser de forskellige gennemsnitsudfald af simuleringerne for hvert af vaccinationsscenarierne. Altså gennemsnitligt antal indlæggelser mv., der forekommer i simuleringerne for hvert vaccinationsscenarie. Tallene er opgjort som det gennemsnitlige antal personer (N), der har modtaget en given sundhedsydelse eller dør som følge af covid-19. Død regnes som antallet af døde inden 30 dage efter bekræftet SARS-CoV-2-smitte. Gennemsnit er beregnet af VIVE baseret på simuleringerne fra Statens Serum Institut. Den økonomiske analyse er baseret direkte på Statens Serum Instituts simuleringer af effekten ved vaccination på de seneste års covid-19-smitte, og i følsomhedsanalyserne er usikkerheden for omkostningseffektiviteten baseret på variationen i Statens Serum Instituts simuleringer opgjort. Hvis effekten af vaccinen mere grundlæggende ændrer sig, fx hvis alvorligheden af covid-19 ændrer sig, så vil resultaterne af den økonomiske analyse også ændre sig. Der søges i følsomhedsanalyserne at tage højde for dette, men det er vanskeligt at forudse, hvordan alvorligheden af en virus i praksis kan udvikle sig.

For scenariet 'Ingen vaccine' antages det, at vaccinationsprogrammet ophører. Her er forventning om 368 indlæggelser på intensivafdelinger (ITA), 85 forløb i respirator, og 9.490 andre hospitalsindlæggelser samt 4.978 dødsfald, som kan relateres til covid-19.

Tabel 13 Gennemsnitsudfald af simuleringerne for hvert scenarie

Udfaldskategori	Antal (N)				
	Ingen vaccine	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 75 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 70 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 65 år og derover tilbydes vaccine
Hospitalsindlæggelse	9.490	7.175	6.134	5.537	5.199
Respirator	85	72	52	48	48
ITA	368	309	255	225	203
Død	4.978	3.533	3.088	2.847	2.722
Antal vaccinerede	0	252.987	488.397	722.687	953.445

Kilde: VIVEs beregninger baseret på data fra Statens Serum Institut.

Den største reduktion i sundhedsrelaterede udfald, såsom indlæggelser og brug af respiratorer, ses i scenariet, hvor alle personer på 65 år og derover bliver vaccineret. Dette scenarie medfører også det største antal vaccinationer. Data fra Tabel 13 danner grundlaget for den efterfølgende analyse.

#### 5.4.2. Datagrundlag: Omkostninger til sundhedsydelser

I dette afsnit beskrives omkostningssiden af den økonomiske analyse, herunder de takster, der anvendes til at beregne de samlede sundheds- og vaccinationsomkostninger forbundet med vaccinationsprogrammet.

Omkostningerne knyttet til hospitalsbehandling er baseret på de såkaldte DRG-takster (diagnose-relaterede grupperingstakster), som er standardpriser for forskellige behandlingsforløb. De anvendte takster på hospitalsindlæggelse, behandling på intensivafdelingen (ITA) og respiratorforbrug er angivet i Tabel 14. Alle takster er i opgjort i 2024-priser og dækker over ét enkelt forløb for én patient. Vaccinationsprisen omfatter både prisen for vaccinen og administrationen af den.

Tabel 14 Anvendte forløbstakster pr. sundhedsydelsesforløb og vaccination

Sundhedsydelse	Anvendt pris pr. sundhedsydelse
Hospitalsindlæggelse	35.088 kr.
Respirator	372.181 kr.
ITA	43.907 kr.
Vaccinationspris	350 kr.

Kilde: Sundhedsdatastyrelsens Takstvejledning (2024) ([Sundhedsdatastyrelsen](#)).

I den primære analyse er taksten på 35.088 kr. for en hospitalsindlæggelse beregnet som et gennemsnit af DRG-taksterne 18MA05 og 18MA06 for hospitalsindlæggelser. DRG-taksten 18MA05 dækker over virussygdomme med komplicerende faktorer, mens 18MA06 er forløb uden komplicerende faktorer. For ITA og respiratorforbrug anvendes DRG-koderne 04MA13 og 26MP11 for henholdsvis ITA og respiratorforbrug.

Vaccinationsprisen på 350 kr. inkluderer både selve vaccineprisen og omkostningerne forbundet med administrationen. Vaccinens indkøbspris er i modellens grundscenarie fastsat til 240 kr., mens administreringsomkostningerne er fastsat til 110 kr. Vaccineprisen er ikke offentligt kendt, da den forhandles mellem vaccineproducenten og Statens Serum Institut. Prisen på de 240 kr., der anvendes i modellen, er baseret på en antagen rabat på 50 % i forhold til listeprisen på vaccinen. Til brug i følsomhedsanalyserne anvendes et spænd fra 120 kr. (svarende til en rabat på 75 %) og op til listeprisen på 480 kr. Antagelsen om en rabat på 50 % er baseret på oplysninger fra Sundhedsstyrelsen. Omkostningerne forbundet med administrationen er baseret på tidligere erfaringer med lignende vaccinationsprogrammer. Alle vaccinerelaterede priser er leveret af Sundhedsstyrelsen.

En række følsomhedsanalyser gennemføres som nærmere beskrevet i det relevante afsnit. I disse analyser er både de øvre og nedre grænser for de anvendte DRG-takster for indlæggelser samt usikkerheden omkring vaccineprisen blevet inddraget.

#### Beregnings af de samlede omkostninger

For at beregne de samlede økonomiske omkostninger ved vaccinationsprogrammet er taksterne fra Tabel 14 brugt. Hver gang en person bliver indlagt på hospitalet, modtager intensiv behandling, bruger respirator eller får vaccinen administreret, er der regnet en fast pris pr. ydelse, jf. nedenfor.

$$\text{omkostning} = \text{pris} \times \text{antal ydelser}$$

Omkostningerne for hver ydelse er summeret for hvert scenarie, så man kan få et samlet overblik.

#### 5.4.3. Effektsiden: vundne leveår

I økonomiske evalueringer anvendes ofte vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) som mål for at vurdere effekten af en behandling eller intervention. QALY kombinerer både livslængde og livskvalitet i ét samlet mål. For eksempel kan dette ses i evalueringer som (88) og ((89), hvor QALY bruges som effektmål.

QALY-opgørelser forudsætter kendskab til QALY-vægte, som angiver den helbredsrelaterede livskvalitet for de relevante grupper af patienter, i dette tilfælde den helbredsrelaterede livskvalitet for personer, der undgår at dø som følge af vaccination mod covid-19. Sådanne data er ikke tilgængelige. Derfor baserer den primære analyse sig på vundne leveår, som alene tager højde for forøgelsen i levetid uden justering for livskvalitet. Der gennemføres følsomhedsanalyser for at belyse betydningen af dette. I følsomhedsanalysen antages en 20 % reduceret helbredsrelateret livskvalitet for vundne leveår, der kan knyttes til vaccination mod covid-19. Til sammenligning er den gennemsnitlige helbredsrelaterede livskvalitet for alle danskere over 70 år opgjort til 91 % (19). En helbredsrelateret livskvalitet på 80 % for vundne leveår knyttet til vaccination af covid-19 vurderes at fange den usikkerhed, der er knyttet til at bruge leveår frem for QALY.

I analysen er gennemsnitslevetiden for de forskellige aldersgrupper, der indgår i målgruppen for vaccinationsprogrammet, anvendt som grundlag. Disse leveår fremgår af Tabel 15. Personer der dør som følge af covid-19 har forventeligt et mere skrøbeligt helbred end andre på samme alder. Derfor har vi i følsomhedsanalyserne reduceret den forventede levetid med 50 %. Denne tilgang og de tilhørende analyser er nærmere beskrevet i afsnittet om følsomhedsanalyserne. Det skal bemærkes, at der ikke findes studiedata der direkte understøtter antagelsen om en 50% reduceret levetid.

Tabel 15 Gennemsnitlig restlevetid for medianpersonen i aldersgruppen

Aldersgruppe	Tilbageværende leveår	
	Primæranalysen	Følsomhedsanalysen
65-69 år	18,0 år	9,0 år
70-74 år	14,2 år	7,1 år
75-79 år	10,8 år	5,4 år
80+ år	4,2 år	2,1 år

Kilde: Egne beregninger baseret på tabel HISB8 (Danmarks Statistik).

For at beregne antallet af vundne leveår er der analyseret, hvor mange dødsfald der sker i hvert scenarie, og hvor mange leveår de afdøde kunne have haft tilbage, jf. Tabel 15, hvis de ikke var døde. Den præcise beregning af vundne leveår foretages ved følgende formel:

$$\text{Antal vundne leveår} = (\text{antal døde i baseline} \times \text{leveår}) - (\text{antal døde i scenarie} \times \text{leveår})$$

Ovenstående angiver, hvor mange ekstra leveår der opnås i hvert vaccinationsscenarie sammenlignet med ingen vaccination. En positiv forskel betyder, at det angivne vaccinationsscenarie resulterer i flere leveår.

#### Diskontering og tidshorisont

Tidshorisonten for analysen er begrænset til et år, dvs. der forventes ikke omkostninger og effekter af vaccinationsprogrammet ud over den sæson, som vaccination gives i. Omkostninger og effekter diskonteres derfor ikke i modellen.

#### Intervention: Udvidelsen af vaccinationsprogrammet

I den sundhedsøkonomiske analyse analyseres fire forskellige målgrupper for tilbud om vaccination:

1. Tilbud om vaccination af personer i aldersgruppen på 65 år eller derover
2. Tilbud om vaccination af personer i aldersgruppen på 70 år eller derover
3. Tilbud om vaccination af personer i aldersgruppen på 75 år eller derover
4. Tilbud om vaccination af personer i aldersgruppen på 80 år eller derover.

SSI's modelberegninger om vaccinationsdeltagelse danner grundlag for andelen, der tager mod tilbuddet om vaccination i hver aldersgruppe (se Bilag 4).

#### Komparator: Ingen vaccine

Komparatoren 'ingen vaccination' i analysen er, at vaccinationsprogrammet for personer på 65+ år ophører. Det vil sige, at ingen over 65 år bliver vaccineret, og vaccinationsdækningen antages at være 0 %.

## 5.5. Økonomisk analyse af vaccinationsprogrammet

I dette afsnit præsenteres den økonomiske analyse af vaccinationsprogrammet, hvor omkostningerne og effekterne af de forskellige vaccinationsscenarier vurderes. Analysen sammenligner de økonomiske udgifter med de opnåede effekter i hvert vaccinationsscenarie. Målet er at vurdere, hvor omkostningseffektive de forskellige vaccinationsscenarier er i forhold til scenariet uden vaccination.

### 5.5.1. Omkostningssiden: Samlede omkostninger fordelt på ydelser

I Tabel 16 er de samlede omkostninger til sundhedsydelser for de forskellige vaccinationsscenarier beregnet. Denne fremkommer ved at kombinere data fra Tabel 13 om forbrug af sundhedsydelser og Tabel 14 om prisen pr. ydelse. Omkostningerne omfatter udgifter til hospitalsindlæggelser, indlæggelser på intensivafdelingen (ITA), respiratorforbrug og vaccineomkostninger.

Tabel 16 Omkostningerne forbundet med hver type ydelse (indlæggelse, ITA, respirator og vaccination)

Sundhedsydelse	Omkostninger på tværs af sundhedsydelser og scenarier				
	Ingen vaccination	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 75 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 70 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 65 år og derover tilbydes vaccine
Hospitalsindlæggelse	333,0 mio. kr.	251,8 mio. kr.	215,2 mio. kr.	194,3 mio. kr.	182,4 mio. kr.
Respirator	31,6 mio. kr.	26,8 mio. kr.	19,4 mio. kr.	17,9 mio. kr.	17,9 mio. kr.

ITA	16,2 mio. kr.	13,6 mio. kr.	11,2 mio. kr.	9,9 mio. kr.	8,9 mio. kr.
Vaccination	0,0 mio. kr.	88,5 mio. kr.	170,9 mio. kr.	252,9 mio. kr.	333,7 mio. kr.
I alt	380,8 mio. kr.	380,7 mio. kr.	416,7 mio. kr.	475,0 mio. kr.	542,9 mio. kr.

I scenariet, hvor ingen vaccineres, er størstedelen af omkostningerne drevet af hospitalsindlæggelser. I scenarierne, hvor også de yngre aldersgrupper inkluderes i vaccinationsprogrammet, udgør vaccinationsomkostningerne en væsentlig del af de samlede udgifter. Vaccinationen medfører et markant fald i udgifterne til hospitalsindlæggelser, intensivafdelingen og brug af respiratorer.

### 5.5.2. Effektsiden: Vundne leveår

I Tabel 17 præsenteres de samlede antal tabte og vundne leveår. Tabte leveår refererer til det antal leveår, som populationen mister som følge af covid-19, sammenlignet med den forventede levetid uden sygdommen. Vundne leveår angiver modsat, hvor mange leveår der kan vindes ved at implementere de forskellige vaccinationsstrategier.

For eksempel angiver forskellen mellem scenariet 'Ingen vaccine' og '65+ vaccineres' en reduktion på 16.530 tabte leveår. Det betyder, at der samlet set er vundet 16.530 leveår ved at tilbyde vaccination til alle personer over 65 år i forhold til alternativet ingen vaccination.

Tabel 17 Tabte og vundne leveår på tværs af scenarier

	Ingen vaccination	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 75 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 70 år og derover tilbydes vaccine	Alle på 65 år og derover tilbydes vaccine
Tabte leveår	36.850 år	30.780 år	26.010 år	22.560 år	20.320 år
Vunde leveår	0 år	6.070 år	10.840 år	14.290 år	16.530 år

### 5.5.3. Omkostningseffektiviteten af vaccinationsprogrammet

I dette afsnit præsenteres den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio for vaccinationsprogrammet, som giver vigtig information om dets økonomiske effektivitet. Omkostningseffektivitetsrationen anvendes som et nøglemål til at vurdere, om en intervention er økonomisk hensigtsmæssig. Typisk sammenlignes Omkostningseffektivitetsrationen i en given analyse med en generel betalingsvillighedsgrænse, der fastsættes af relevante myndigheder.

I Danmark findes der ikke en officiel grænse for, hvad der betragtes som værende omkostningseffektivt. En ofte refereret grænseværdi er den, der anvendes af det engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE), som angiver en betalingsvillighedsgrænse på £20.000-30.000, svarende til ca. 166.000-250.000 kr. pr. kvalitetsjusteret leveår (QALY). En Omkostningseffektivitetsratio under denne grænse betragtes som omkostnings-effektiv. Andre lande, som Norge og Sverige, angiver en betalingsvillighed pr. QALY på op mod ca. 500.000 kr. (14).

Tabel 18 præsenterer resultaterne dødsfald, hospitalsindlæggelser, intensivindlæggelse (ITA), respiratorbrug og vaccinedoser for vaccinationsprogrammet. I Tabel 19 er resultaterne opgjort i forhold til en gradvis udvidelse fra målgruppen på 80 år og derover til også at inkludere de yngre målgrupper. Formålet med analysen af den gradvise udvidelse er at belyse tilfælde med begrænsede ressourcer, hvor det vil være mest rationelt at prioritere de grupper, hvor effekten vurderes at være størst i forhold til det medgående ressourceforbrug.

Tabel 18 Undgåede dødsfald, hospitals- og intensivafdelingsindlæggelser, respirator- og vaccineforbrug ved vaccinationsprogrammet for forskellige aldersgrupper

Udfald	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 75 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 70 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 65 år og derover tilbydes vaccination
Undgåede dødsfald	1.445	1.890	2.131	2.256
Undgåede indlæggelser	2.315	3.356	3.953	4.291
Undgåede indlæggelser på intensivafdelingen	59	113	143	165
Undgået brug af respirator	13	33	37	37
Administrerede vacciner	252.987	488.397	722.687	953.445

Tabel 19 Ændringer i undgåede dødsfald, hospitals- og intensivafdelingsindlæggelser, respirator- og vaccineforbrug ved udvidelsen af vaccinationsprogrammet med flere aldersgrupper.

Udfald	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 75 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 70 år og derover tilbydes vaccination	Alle på 65 år og derover tilbydes vaccination
Undgåede dødsfald	1.445	445	241	125
Undgåede antal indlæggelser	2.315	1.041	597	338
Undgåede antal indlæggelser på intensivafdelingen	59	54	30	22
Undgået antal brug af respirator	13	20	4	0
Administrerede antal vacciner	252.987	235.410	234.290	230.758
Undgåede indlæggelser i kr.	81.228.720	36.526.608	20.947.536	11.859.744
Undgåede indlæggelser på intensivafdelingen i kr.	2.590.513	2.370.978	1.317.210	965.954
Undgået brug af respirator i kr.	4.838.353	7.443.620	1.488.724	0
Omkostninger til administrerede vacciner	88.545.450	82.393.500	82.001.500	80.765.300

Tabellerne viser, at en udvidelse af vaccinationsprogrammet fra 80+ år til gradvist yngre aldersgrupper medfører en stigning i antallet af administrerede vacciner og en reduktion i sundhedsmæssige udfald, herunder dødsfald og hospitalsindlæggelser. Reduktionen i alvorlige udfald aftager dog, jo yngre målgruppen bliver. Dette er forventeligt, da risikoen for alvorlige komplikationer ved covid-19 falder med alderen. Da omkostningseffektivitetsrationen ikke er ens for de forskellige aldersgrupper, opgøres de derfor separat for de enkelte aldersgrupper.

Ved at kombinere data om forbrug af ydelser med priser for sundhedsydelserne og sammenholde dem med ændringerne i antallet af dødsfald og den forventede restlevetid, kan omkostningseffektivitetsrationen opgøres.

Tabel 20 Omkostningseffektivitetsrationen

Udfald	Vaccinationsscenarier			
	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccination	Alle mellem 75 år og 79 år tilbydes vaccination	Alle mellem 70 år og 74 år tilbydes vaccination	Alle mellem 65 år og 69 år tilbydes vaccination
Omkostninger	-0,1 mio. kr.	36,1 mio. kr.	58,2 mio. kr.	67,9 mio. kr.
Vundne leveår	6.069	4.784	3.432	2.248
Omkostningseffektivitetsrationen	Dominant	7.536 kr. pr. leveår	16.973 kr. pr. leveår	30.229 kr. pr. leveår

Analysen viser, at vaccination af gruppen af 80+-årige er dominant, dvs. både billigere og bedre end alternativet uden vaccination. Omkostningseffektiviteten aftager, når yngre aldersgrupper inkluderes. Dette skyldes, at de sundhedsmæssige gevinster, målt i vundne leveår, reduceres for yngre målgrupper, mens vaccinationsomkostningerne forbliver konstante.

Da der ikke findes en formaliseret dansk grænse for, hvad prisen for et vundet leveår må være, for at et sundhedsprogram betragtes som omkostningseffektivt, er det ikke muligt formelt at afgøre, om vaccination mod covid-19 også er omkostningseffektivt for andre end gruppen over 80 år. Sammenlignes med almindeligt anvendte internationale grænser for prisen pr. effekt fremstår vaccination mod covid-19 som særdeles omkostningseffektivt, også for de yngre aldersgrupper i analysen (14).

#### 5.5.4. Følsomhedsanalyser

For at vurdere, hvor robuste og følsomme resultaterne er over for ændringer i nøgleparametrene, er der gennemført en række følsomhedsanalyser. Følgende følsomhedsanalyser er foretaget:

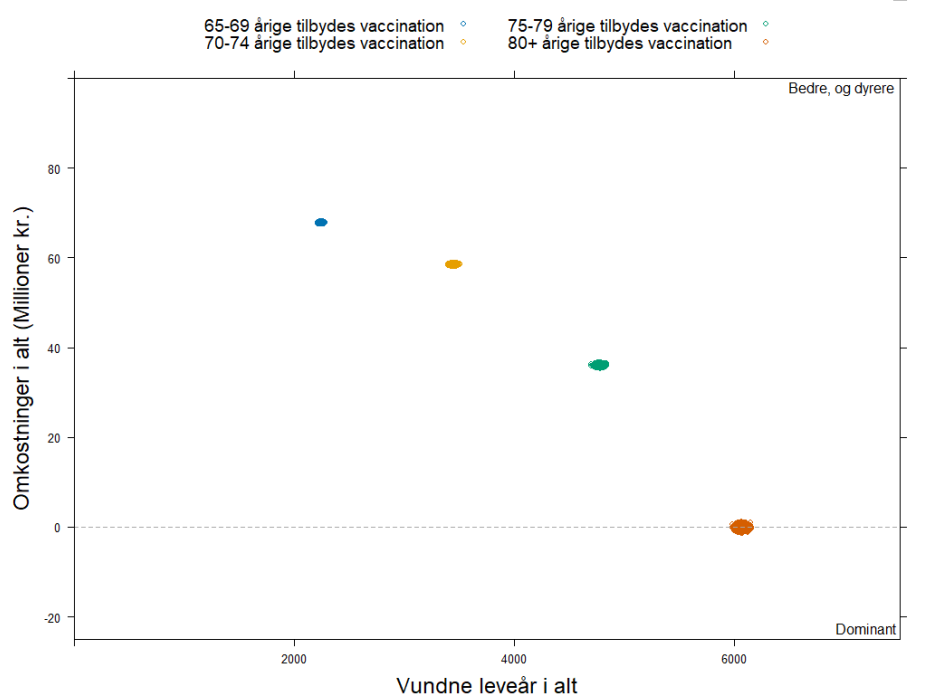
- Belysning af følsomheden i de **epidemiologiske simuleringer** på effekter og omkostninger
- **Justering af DRG-takster:** Priserne for indlæggelse på hospitalet, intensivafdelingen og respirator er justeret med +/- 20 %
- **Justering af vaccinationsprisen:** Vaccinationsprisen er sat til henholdsvis 590 kr. og 230 kr.
- **Justering for livskvalitet:** Leveår antages vægtet med en reduceret livskvalitet på 20 % for at simulere betydningen af at bruge leveår frem for QALYs
- **Et scenarie med en kombination af en lav vaccine effekt og høje omkostninger.**

Omkostningseffektivitetsrationen beregnes ved at dele effekterne med omkostningerne, og denne beregning giver altså derfor kun en enkelt værdi. Det er også af interesse at vurdere usikkerheden forbundet med denne beregning; derfor laver man en følsomhedsanalyse af omkostningseffektivitetsrationen baseret på usikkerheden i de underliggende epidemiologiske data. Dette gøres ved at tage en tilfældig stikprøve af det tilgængelige data og beregne omkostningseffektivitetsrationen påny – denne øvelse gentages her 5.000 gange og giver altså 5.000 forskellige omkostningseffektivitetsratioer. De 5.000 omkostningseffektivitetsratioer kan til sidst opgøres som konfidensintervaller rundt om omkostningseffektivitetsrationen for at kvantificere usikkerheden. En alternativ måde at visualisere denne usikkerhed på er at lave en såkaldt ICER-plan, hvor disse 5.000 omkostningseffektivitetsratioer tegnes som eventuelle meromkostninger og -effekter, dette er altså en måde at visualisere følsomheden i de epidemiologiske simuleringer på effekter og omkostninger.

ICER-planen er illustreret i Figur 9 og viser følsomheden ved de forskellige vaccinationsscenarier ved at vise, hvordan de sammenligner sig med scenariet, hvor gruppen ikke bliver vaccineret. Grafen består af flere punkter, hvor hvert punkt repræsenterer forskellen mellem et specifikt vaccinescenarie mod ingen vaccine, med hensyn til omkostninger og vundne leveår.

Af Figur 9 fremgår det, at følsomheden bag de epidemiologiske simuleringer på meromkostninger og -effekter ikke er særligt stor. I hvert scenarie er værdierne koncentrerede omkring et lille spænd omkring meromkostninger og -effekterne, hvilket er en indikation på, at følsomheden bag resultaterne er lille. Følsomhedsanalysen bag de epidemiologiske simuleringer er begrænset til de anvendte priser og effekter i hovedanalysen, og det er også af interesse at vurdere følsomheden over for nøgleparametrene i analysen. Disse følsomhedsanalyser er foretaget i Tabel 21.

Figur 9 Følsomheden i de epidemiologiske simuleringer på meromkostninger og -effekter (vundne leveår). Figuren viser 5.000 tilfældige udtræk af meromkostninger og -effekter forbundet med hvert scenarie, denne figur kaldes også en ICER-plan. Hvert punkt på planen er altså et resultat af de 5.000 tilfældige udtræk, følsomheden af resultaterne kan vurderes ud fra, hvor spredte punkterne er fra hinanden.



Tabel 21 Følsomhedsanalyser. Tabellen viser prisen pr. vundne leveår for hver justering af prisen på de forskellige ydelser. Vaccinationsprisen dækker over vaccinenes pris og administrationsomkostninger – ved 'høj' er prisen for vaccination 590 kr. pr. dose, mens den er 230 kr. pr. dose for 'lav'. Ved 'lav effekt' er det antaget, at alle indlæggelser og respiratorforbrug stiger med 20 %. Følsomhedsanalyserne er opdelt efter antagelse om restlevetid som befolkningen og en antagelse om 50 % reduceret restlevetid.

Følsomhedsanalyser					
Restlevetid ved vundne leveår som befolkningen					
Ydelse	Justering	Alle på 80 år og derover tilbydes vaccination	Alle mellem 75 år og 79 år tilbydes vaccination	Alle mellem 70 år og 74 år tilbydes vaccination	Alle mellem 65 år og 69 år tilbydes vaccination
	-20%	2.658 kr.	8.858 kr.	18.505 kr.	31.284 kr.

Pris på Hospitalsindlæggelser	20%	Dominant	5.873 kr.	16.022 kr.	29.174 kr.
Pris på Respirator	-20%	141 kr.	7.669 kr.	17.352 kr.	30.229 kr.
	20%	Dominant	7.061 kr.	17.176 kr.	30.229 kr.
Pris på ITA	-20%	67 kr.	8.858 kr.	17.342 kr.	30.315 kr.
	20%	Dominant	5.873 kr.	17.186 kr.	30.143 kr.
Vaccinationspris	Lav	Dominant	1.594 kr.	8.931 kr.	17.908 kr.
	Høj	9.986 kr.	18.907 kr.	33.929 kr.	54.871 kr.
Død	-20%	Dominant	9.206 kr.	21.580 kr.	37.786 kr.
	+20%	Dominant	6.138 kr.	14.386 kr.	25.191 kr.
Reduceret livskvalitet	-20%	Dominant	9.206 kr.	21.580 kr.	37.786 kr.
Lav QoL, lav effekt og høj vaccinepris		10.145 kr.	19.377 kr.	43.878 kr.	69.777 kr.
Antagelse om 50 % kortere restlevetid for undgåede dødsfald					
Pris på Hospitalsindlæggelser	-0,2	5.317 kr.	17.715 kr.	37.011 kr.	62.569 kr.
	0,2	Dominant	11.745 kr.	32.044 kr.	58.347 kr.
Pris på Respirator	-0,2	282 kr.	15.339 kr.	34.704 kr.	60.458 kr.
	0,2	Dominant	14.122 kr.	34.351 kr.	60.458 kr.
Pris på ITA	-0,2	134 kr.	17.715 kr.	34.684 kr.	60.630 kr.
	0,2	Dominant	11.745 kr.	34.371 kr.	60.286 kr.
Vaccinationspris	Lav	Dominant	3.188 kr.	17.862 kr.	35.816 kr.
	Høj	19.972 kr.	37.814 kr.	67.859 kr.	109.741 kr.
Død	-20%	Dominant	18.412 kr.	43.160 kr.	75.572 kr.
	+20%	Dominant	12.276 kr.	28.772 kr.	50.382 kr.
Reduceret livskvalitet	-0,2	Dominant	18.412 kr.	43.159 kr.	75.572 kr.

Lav QoL, lav effekt og høj vaccinepris	20.289 kr.	38.754 kr.	87.757 kr.	139.554 kr.
--	------------	------------	------------	-------------

Følsomhedsanalyserne finder, at omkostningseffektiviteten er følsom over for vaccinationsprisen og antagelsen om restlevetid. Ved en vaccinationspris på 590 kr. stiger omkostningseffektivitetsrationen fx fra 30.229 kr. til 54.871 kr. for gruppen på 60-64 år. Ændringer af de øvrige omkostningsestimater har meget lille betydning for analysens resultater.

Følsomhedsanalysen, der belyser de mulige konsekvenser af at anvende leveår i stedet for kvalitetsjusterede leveår, antager en 20 % reduktion af livskvaliteten for de leveår, der reddes ved vaccination mod covid-19. Når den antagne livskvalitet reduceres, stiger omkostningseffektivitetsrationen tilsvarende, men dette ændrer ikke analysens konklusioner. Følsomhedsanalyser viser, at konsekvensen af at anvende leveår frem for QALYs ikke er afgørende for analysens konklusioner.

I det mest ekstreme scenarie, hvor der samtidig antages en høj vaccinepris, lav effekt på indlæggelser, en livskvalitet på 80 % for vundne leveår, og en 50 % reduceret levetid i forhold til baseline scenariet findes prisen for et kvalitetsjusteret leveår at være knap 140.000 kr. for målgruppen mellem 65 og 69 år. Altså, selv i det mest negative scenarie ændres den grundlæggende konklusion ikke: Vaccination af personer over 65 år mod covid-19 forbliver et omkostningseffektivt alternativ, når det vurderes i forhold til almindeligt internationalt anvendte grænser for omkostningseffektiviteten.

## 5.6. Svagheder ved analysen

Analysen har visse begrænsninger, der bør overvejes i fortolkningen af resultaterne:

### *Usikkerhed i modelparametre*

Analysen bygger i høj grad på modelparametre, hvor det ikke altid er muligt at kvantificere usikkerheden præcist. Dette kan påvirke troværdigheden af de specifikke resultater og gøre det sværere at drage klare konklusioner. Følsomhedsanalyserne viser dog, at resultaterne generelt er meget robuste over for ændringer i de underliggende antagelser.

### *Primærsektorens sundhedsydelse*

Sundhedsydelser relateret til covid-19 i primærsektoren (fx konsultationer hos almen praksis) er ikke medtaget i analysen. Da det må forventes, at personer med covid-19 alt andet lige har flere kontakter til primærsektoren end personer, der ikke er syge af covid-19, er de samlede sundhedsomkostninger konservativt opgjort. Omkostningseffektivitetsrationen uden kontakter til primærsektoren er derfor et konservativt estimat.

### *Dødelighedsdata*

Dødeligheden i modellen er opgjort som all-cause mortality inden for 30 dage efter en positiv covid-19-test. Dette kan føre til en overestimering af dødeligheden, da andre konkurrerende risici – såsom hjerte-kar-sygdomme eller andre respiratoriske sygdomme – også kan bidrage til dødeligheden i denne periode. Det betyder, at covid-19 måske ikke er den eneste årsag til de opgjorte dødsfald. Følsomhedsanalysen, der antager en halveret restlevetid, viser, at dette ikke har væsentlig betydning for konklusionerne.

## 5.7. Opsamling på den sundhedsøkonomiske analyse

Resultaterne viser, at vaccination af personer over 80 år er den mest omkostningseffektive strategi. I den primære analyse er denne strategi dominant, da den både medfører en økonomisk besparelse og en gevinst i vundet leveår. For personer over 75 år er omkostningseffektivitetsrationen i den primære analyse 7.536 kr. pr. vundet leveår. Når målgruppen udvides til personer over 70 år og 65 år, stiger omkostningseffektivitetsrationen til henholdsvis 16.972 kr. og 30.228 kr. pr. vundet leveår. Dette viser, at omkostningseffektiviteten aftager, jo yngre målgruppen bliver, fordi de relative sundhedsmæssige gevinster reduceres, mens omkostningerne pr. vaccineret forbliver forholdsvis konstante.

Resultaterne fra følsomhedsanalyserne viser, at vaccineprisen og antallet af vundne leveår, der kan knyttes til et undgået dødsfald ved vaccinationsprogrammet, er de vigtigste usikkerhedsfaktorer for vaccinationsprogrammets omkostningseffektivitet. Den endelige vaccinepris skal fastlægges i et kommende udbud og kendes derfor endnu ikke. Hvis vaccineprisen overstiger det anvendte prisspænd i følsomhedsanalyserne, vil det være nødvendigt at genoverveje analysens konklusioner og eventuelt fokusere på de ældste og mest sårbare grupper for at opnå en bedre balance mellem omkostninger og sundhedseffekter.

Litteraturgennemgangen viser, at covid-19-vaccination generelt er et omkostningseffektivt behandlingsalternativ, især når vaccinationen målrettes ældre. Samtidig fremhæves det, at vaccineprisen spiller en afgørende rolle for omkostningseffektiviteten. Disse konklusioner stemmer fint overens med resultaterne fra den danske sundhedsøkonomiske analyse. Litteraturstudierne viser dog typisk en tendens til, at vaccination mod covid-19 er mere omkostningseffektiv end det, vi finder i denne analyse. Forskellen mellem resultaterne fra de litteraturbaserede analyser og denne analyse kan primært henføres til forskelle i antagelserne om vaccineeffektens størrelse. Denne analyse er baseret på nyere danske epidemiologiske data og er derfor mere retvisende for den nuværende danske beslutningssituation vedrørende en forlængelse af covid-19-vaccinationsprogrammet end de i litteraturen identificerede modelstudier.

I Danmark findes der ikke en officiel grænse for, hvad der anses som omkostningseffektivt i forhold til prisen pr. vundet leveår. Derfor kan man ikke formelt konkludere, om vaccinationsprogrammet er omkostningseffektivt. Sammenholdes resultaterne fra den sundhedsøkonomiske analyse med grænserne for, hvad andre lande som Sverige, Norge og England betragter som omkostningseffektivt, er alle de beregnede scenarier omkostningseffektive. En forlængelse af det danske covid-19-vaccinationsprogram for gruppen på 65 år eller derover vil i en international kontekst derfor blive betragtet som en omkostningseffektiv anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer.

## 6. Målgruppeanalyse og etiske overvejelser

I dette kapitel beskrives det, hvordan målgruppen på 65 år og derover de seneste år har forholdt sig til tilbuddet om gratis covid-19 vaccination, hertil beskrives der nogle etiske overvejelser i relation til den eventuelle indskrænkning af vaccinationstilbuddet til netop denne målgruppe.

### 6.1. Metodebeskrivelse og datagrundlag

Der er ikke til denne MTV foretaget nye undersøgelser blandt de eksisterende målgrupper for covid-19 vaccination. Der anvendes i stedet på data indsamlet af Epinion i efteråret 2022 og 2023 i forbindelse med sæsonvaccinationsprogrammet imod influenza og covid-19 de pågældende år.

I 2022 besvarede 2.870 respondenter undersøgelsen. Der blev foretaget tre ens målinger i løbet af sæsonen. Én umiddelbart før vaccinationssæsonen startede, én under vaccinationssæsonen og én i slutningen af vaccinationssæsonen. Alle respondenter var 50 år eller derover, da Sundhedsstyrelsen på daværende tidspunkt anbefalede vaccination mod covid-19 til alle borgere på 50 år og derover samt borgere i risiko under 50 år. Der blev ikke foretaget nogle kvalitative undersøgelser.

I 2023 besvarede 2.096 respondenter spørgeskemaet. Der blev foretaget en enkelt måling i november det pågældende år. Alle respondenter var 65 år eller ældre, da Sundhedsstyrelsen på daværende tidspunkt anbefalede vaccination mod covid-19 og influenza til borgere på 65 år og derover samt borgere i risiko under 65 år. Derudover blev der samme år udført 10 kvalitative dybdeinterviews mhp. at få beskrevet informanternes oplevelser med covid-19 vaccination.

Der blev foruden ovennævnte også indsamlet data tilbage i 2020 og 2021 i forbindelse med udrulningen af vaccinationsprogrammet mod covid-19 som en del af pandemihåndteringen. Disse data er ikke medtaget her, fordi Sundhedsstyrelsen vurderer, at det blev indsamlet under forhold, som ikke er overførbare til den nuværende situation, hvor pandemien er afsluttet. Data fra efteråret 2022 og 2023 kan derimod fortsat være relevant at anvende, fordi covid-19 i disse sæsoner i højere grad har lignet den situation vi også står i i dag.

Som supplement til ovenstående gengives desuden data fra en rapport fra Statens Serum Institut vedr. determinanter for covid-19-vaccination af personer  $\geq 65$  år i sæson 2022/23(90) samt en undersøgelse Sundhedsstyrelsen har fået foretaget blandt befolkningsgrupper med lav vaccinationstilslutning. Determinanter skal forstås som faktorer, personer er født med. Statens Serum Institut har undersøgt hvilke determinanter der påvirker personers villighed til vaccination.

### 6.2. Vaccinationstilslutning

Tilslutningen til vaccinationsprogrammet mod covid-19 var i den seneste sæson 2024 74,9 % for personer på 65 år og derover og for plejehjemsbeboere 84,9 %. Tilslutningen til det eksisterende vaccinationsprogram er en pålidelig indikator for målgruppens accept af tilbuddet. Det er ikke desto mindre væsentligt at forstå, hvad der ligger til grund for denne accept herunder i hvor høj grad der er tale om, at borgere følger Sundhedsstyrelsens vaccinationsanbefalinger alene fordi der er tale om

anbefalinger, om der fortsat hersker en vis grad af bekymring for covid-19, etc. bl.a. for fremadrettet at kunne fastholde en høj tilslutning blandt alle målgrupper og modvirke ulighed i sundhed.

### 6.3. Vaccinationsvillighed blandt danskerne

Tre fjerdedele af borgerne på 65 år og derover (77 %) i undersøgelsen fra 2023 angav, at de tog imod tilbuddet om vaccination mod covid-19, fordi de vurderede det kunne være risikabelt for dem at blive smittet. Tallet fra den pågældende undersøgelse var højere end i 2022 (67 %), hvilket vurderes delvist at kunne skyldes, at aldersgrænsen for tilbuddet fra 2022 til 2023 blev hævet fra 50 år til 65 år.

*Jeg antog det for at være en fordel for mig selv. Det er begrundelse nok for mig. Ja for at undgå at blive syg selv.*

Data 2023 viste også – til en vis grad i modstrid med ovenstående tal – at respondenternes følelse af nødvendigheden af at blive vaccineret mod covid-19 det pågældende år fremfor året forinden var faldet. 40 % angav således, at det var mindre vigtigt at blive vaccineret i 2023, end det var året forinden. 43 % var uenige i dette.

Langt størstedelen af borgere over 65 år (93 %) så i 2023 desuden vaccination som en kollektiv opgave, der bidrog til at bremse spredningen af smitsom sygdom. Dette er i sig selv et interessant fund, der må forventes at stamme fra formidlingen af det oprindelige pandemivaccinationsprogram, idet formålet med det eksisterende sæsonvaccinationsprogram er at forebygge alvorlig sygdom og død i målgruppen, og effekten mod smitte er mindre væsentlig.

#### 6.3.1. Bekymring for at få covid-19

I undersøgelsen fra 2023 blev der i den kvalitative del indledningsvist spurgt ind til, hvordan covid-19 og influenza fyldte i hverdagen for den enkelte. På tværs af interviewene fremgik det, at sygdommene fyldte meget lidt – og for mange slet ikke – i hverdagen. De bekymrede sig ikke om at få sygdommen og gjorde heller ikke noget særligt for at undgå det. Nogle af de adspurgte havde dog få hygiejneregler, de fulgte, fx at vaske hænder efter træning, holde afstand og spritte hænder fx i supermarkedet.

Interviewpersonerne bekymrede sig altså ikke væsentligt om deres eget helbred, og flere af dem beskrev også, hvordan de syntes, at de havde et godt helbred og fx aldrig havde haft influenza og derfor heller ikke var bekymret for at få det. De interviewpersoner, der beskrev, at deres helbred ikke var så godt, som det tidligere havde været, var dog mere bekymrede for at få sygdommene. Det, der kunne bekymre interviewpersonerne ved de to sygdomme, var:

- At deres nærmeste, der var svagere end dem selv, blev smittet. Det kunne fx være ægtefæller, familie eller venner, der fx havde kroniske sygdomme eller svækket immunsystem af andre årsager, for hvem sygdommene kunne være mere alvorlige.
- At smitten kunne føre til en epidemi, der fører til nedlukning, som det var tilfældet med covid-19 i 2020. Særlig det sociale samvær ville interviewpersonerne meget nyttigt undvære.

#### 6.3.2. Befolkningsgrupper med lavere vaccinationstilslutning

Det er velkendt, at visse befolkningsgrupper i lavere grad end den generelle befolkning lader sig vaccinere. Det gælder både for børnevaccinationsprogrammet og sæsonvaccinationsprogrammet. Det er således vist, at der er en vis geografisk variation i vaccinationstilslutningen til sæsonvaccinationsprogrammet mod covid-19 og influenza, idet eksempelvis kommuner på Københavns vestegn samt visse øer herunder Langeland og Lolland havde en lavere tilslutning i den pågældende

sæson(90). Personer med anden herkomst end dansk har generelt en lavere tilslutning til vaccinationsprogrammet mod covid-19 og influenza end personer af dansk herkomst, og tilslutningen er væsentligt afhængig af fødeland. Det er således vist, at der især blandt personer født i Ukraine (14%), Somalia (29%), Rumænien (30%) og Rusland (32%) er meget lav tilslutning til sæsonvaccination.

Rambøll har i 2024 foretaget en undersøgelse for Sundhedsstyrelsen mhp. at undersøge hvilke befolkningsgrupper, som i lavere grad tager imod vaccination. Data var indsamlet af 450 besvarelser af en spørgeskemaundersøgelse og otte interviews af 45 minutters varighed med otte forskellige relevante interesseorganisationer. På baggrund af fund i data identificerede Rambøll tre målgrupper, som i lavere grad end den generelle befolkning tager imod tilbuddet om sæsonvaccination.: 1. etniske danskere som har taget et aktivt fravalg, 2. socialt udsatte og nylige tilflyttere fra krigsområder og 3. borgere med anden etnisk herkomst, som har været bosiddende i landet i længere tid.

Ifølge Rambøll adskiller de tre grupper sig i forhold til, hvilke barrierer, der er for at blive vaccineret. I den første gruppe er der en udbredt skepsis over for vaccination, sommetider på baggrund af egne eller andres oplevede bivirkninger. I den anden gruppe kan der være en erfaringsbaseret generel mistillid til sundhedsvæsenet og samtidig et begrænset kendskab til tilbuddet om vaccination. Vaccination i denne gruppe prioriteres naturligt nok lavere end problemstillinger relateret til basale udfordringer i relation til økonomi, boligforhold til eventuelle psykiske belastninger. Der er væsentlige praktiske barrierer ved at blive vaccineret i denne gruppe, fx ift. sprog, tidsbestilling og digitalisering. For den tredje gruppe er det primært praktiske og sproglige barrierer, der påvirker den lave vaccinationstilslutning. Ofte har personer i denne gruppe et manglende kendskab til tilbuddet om at blive vaccineret.

#### 6.4. Betydning af logistiske faktorer for at målgruppen lader sig vaccinere

Dette afsnit baserer sig på data fra den spørgeskemaundersøgelse, som Sundhedsstyrelsen fik foretaget i efteråret 2022. Resultaterne viste, at logistiske faktorer såsom afstand til vaccinationssted, vaccinationsstedets åbningstider og ventetid havde stor effekt på målgruppens sandsynlighed for at blive vaccineret.

Borgere i målgruppen lagde vægt på, at det skulle være nemt at blive vaccineret. Det indebar, at vaccinationsstedet skulle være tæt på borgerens bopæl. Data viste, at allerede ved tre kilometers afstand mellem bopæl og vaccinationssted var der en negativ effekt på sandsynligheden for at borgeren ville lade sig vaccinere. Åbningstider havde også stor effekt på målgruppens sandsynlighed for at lade sig vaccinere. Sammenlignet med åbningstider fra kl. 8-16 i hverdage havde åbningstider fra kl. 6-20 i hverdage og weekender positiv effekt på sandsynligheden for, at borgeren ville blive vaccineret.

Ventetid havde en negativ betydning på sandsynligheden for at lade sig vaccinere. Hvis der kunne gå op til fire uger, før man kunne blive vaccineret, faldt sandsynligheden for vaccination med 30%.

Vaccinationstilbuddet til borgere over 65 år i 2023 adskilte sig væsentligt fra tidligere år ved, at det ikke var muligt at blive vaccineret hos egen læge. I analyserne var der således ikke tegn på, at de borgere, der blev vaccineret hos deres egen læge i 2022, i højere grad fravalgte at blive vaccineret i 2023 sammenlignet med de personer, der sidste år blev vaccineret på vaccinationscenter eller apotek.

## 6.5. Etiske overvejelser om ændringer i vaccinationsprogrammet mod covid-19

I det følgende afsnit diskuteres kort de etiske problemstillinger, der er knyttet til en potentiel indskrænkning af vaccinationsprogrammet mod covid-19. Det drejer sig om den bekymring, det potentielt kan skabe blandt de målgrupper, der i så fald ikke længere ville tilbydes vaccination, men som opfatter sig selv som værende i risiko, jf. ovenfor, og på den anden side den forpligtelse der er for Sundhedsstyrelsen i at opdatere faglige anbefalinger, når den eksisterende viden tilsiger det, også selvom det indebærer at indskrænke et eksisterende tilbud om vaccination.

Covid-19 vaccinationsprogrammet blev oprindeligt implementeret som en væsentlig og afgørende del af den danske pandemihåndtering, og vaccination blev i Danmark under pandemien tilbudt til børn ned til fem år. Siden pandemiens afslutning er målgrupperne for vaccinationsprogrammet gradvist blevet indsnævret, og målgrupperne for de seneste to vaccinationssæsoner 2023/24 og 2024 har været de snævrreste hidtil, men dog overensstemmende med de målgrupper, der længe har været gældende for influenzavaccinationsprogrammet.

De indsnævringer i målgrupper, der er sket, er foretaget på Sundhedsstyrelsens anbefaling og på baggrund af en sundhedsfaglig vurdering og er generelt blevet modtaget med accept i befolkningen.

På trods af en generel forventning om, at Sundhedsstyrelsens faglige anbefalinger for vaccinationsprogrammer modtages godt i befolkningen, bør det ikke undervurderes, at en eventuel indskrænkning af programmet vil skabe bekymring hos nogle af dem, der før var en del af målgrupperne for det, men ikke fremover vil være det. Hvis man ikke længere beskyttes af vaccination, vil nogle borgere måske stille spørgsmålstegn ved deres ageren i hverdagen: Bør man ændre adfærd og i højere grad forsøge at undgå at blive smittet? Og er de ændrede anbefalinger et udtryk for, at risikoen for at blive alvorligt syg af covid-19 har ændret sig i takt med, at sygdommen også har det, eller er det et udtryk for andre prioriteringer eller besparelser?

Sådanne bekymringer bør tages alvorligt og adresseres bedst muligt, men risikoen for, at de opstår, bør på den anden side ikke medføre, at Sundhedsstyrelsen af dette hensyn afstår fra at indskrænke vaccinationsprogrammer, såfremt det sker på baggrund af faglige vurderinger af bl.a. den samlede sygdomsbyrde, balancen mellem effekter og bivirkninger ved vaccination og omkostningseffektivitet. Der ligger altså ligeledes en etisk forpligtigelse i at fjerne eksisterende tilbud, hvis der er faglige argumenter for det. I den forbindelse er det også væsentligt at bemærke, at man, ved at indsnævre målgrupperne til dem, der får mest gavn af vaccinationen, kan arbejde mere målrettet på at øge vaccinationstilslutningen, så de personer, der har mest gavn af vaccinen, får den. Særligt set i lyset af, at det er velkendt, at der er visse grupper, der er omfattet af programmet, der sjældnere end andre tager imod tilbuddet om vaccination, og hvor der med fordel kan gøres en ekstra indsats, jf. ovenfor.

## 6.6. Opsamling

Der har de seneste sæsoner været stabil høj tilslutning til sæsonvaccinationsprogrammet, og tal fra undersøgelser, som Epinion har gennemført for Sundhedsstyrelsen viser, at en stor andel af målgruppen på personer på 65 år og derover lader sig vaccinere, fordi de opfatter sig selv som værende i risiko, samtidig angav næsten halvdelen af de adspurgte i en undersøgelse fra 2023, at de vurderede det som mindre vigtigt at blive vaccineret i 2023 end i 2022.

Kvalitative interviews viste, at covid-19 og influenza generelt fyldte lidt i hverdagen hos den ældre målgruppe på 65 år og derover, de var ikke bekymrede og gjorde ikke noget for at undgå at blive smittet.

Dog var personer, der beskrev deres eget helbred dårligere end tidligere mere bekymret for at få covid-19. Det, der bekymrede målgruppen over 65 år ved covid-19, var, at deres nærmeste som var svage eller syge skulle blive smittet med covid-19 eller at smitten skulle føre til nedlukning af samfundet – særligt begrænsning af socialt samvær. Disse kvalitative fund kan sandsynligvis ses som et udtryk for, at målgruppen af personer på 65 år og ældre ikke overraskende er en meget heterogen befolkningsgruppe, og at ens selvopfattede helbred i høj grad påvirker følelsen af vigtigheden ved vaccination.

De logistiske faktorer har stor betydning for målgruppens villighed til at lade sig vaccinere. Det gælder bl.a. afstand fra bopæl til vaccinationssted, vaccinationsstedets åbningstider, og hvor længe der var til at man kunne få en tid til vaccination.

Befolkningen har siden pandemiens begyndelse været vant til et højt informationsniveau i relation til de indsatser, der har været sat i værk for at afbøde følgerne af covid-19, herunder vaccinationsprogrammet. Det er vist, at transparent kommunikation om vaccination øger tilliden til myndighederne<sup>(91)</sup>. I det tilfælde, at Sundhedsstyrelsen anbefaler at indskrænke vaccinationsprogrammet, kan man forvente, at det netop kræver gennemskuelig, præcis og målrettet information at imødegå eventuelle bekymringer blandt borgere, der føler sig sårbare, og at der bør lægges et arbejde i at forklare de sundhedsfaglige vurderinger, der ligger bag eventuelt ændrede anbefalinger. Desuden bør der tænkes i alternative kommunikationsformer og vaccinationstilbud til de borgere, der i lavere grad end den generelle befolkning lader sig vaccinere, jf. de identificerede grupper ovenfor.

Lykkes en sådan kommunikationsindsats kan en eventuel bekymring måske erstattes med en følelse af tryghed over, at man ikke længere opfattes som værende i særligt øget risiko for at blive alvorligt syg af covid-19, og den kan i bedste fald øge tilliden til sundhedsmyndighedernes anbefalinger, at der handles rettidigt, når et fagligt vidensgrundlag ændrer sig.

## 7. Projektorganisation

Arbejdsgruppen der har rådgivet Sundhedsstyrelsen i relation til MTV'en er som følger:

Navn	Fagområde
Anton Pottegård Professor, Syddansk Universitet	Farmakoepidemiologi
Bolette Søborg Overlæge, Statens Serum Institut	Infektionsepidemiologi
Gitte Kronborg Overlæge, Hvidovre Hospital	Infektionsmedicin
Hanne Lomholt Larsen Speciallæge, Enhedschef, Lægemiddelstyrelsen	Lægemiddelstyrelsen, godkendelse af lægemidler
Zitta Barrella Harboe Klinisk professor, Nordsjællands hospital	Infektionsmedicin
Jens Lundgren Professor, Rigshospitalet	Infektionsmedicin

### 7.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe

Kirstine Moll Harboe, Overlæge, Enhedschef, Enhed for Beredskab og Smitsomme sygdomme

Stine Ulendorf Jacobsen, Chefkonsulent, Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme

Ida Glode Helmuth, Afdelingslæge, (tidl. Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme)

Florence Tan, Læge under uddannelse, (tidl. Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme)

Maria Tølbøll Glavind, Læge under uddannelse, Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme

Astrid Smedegaard Ravn, Fuldmægtig, Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme

Marija Barbateskovic Vallik, Specialkonsulent, Enhed for evidens og analyse

Henning Keinke Andersen, Metodekonsulent, Enhed for evidens og analyse

Kirsten Birkefoss, Informationsspecialist, Enhed for evidens og analyse

## 7.2. Bidragsydere til kapitler

Kapitel 2 om Sars-CoV-2 relateret sygdomsbyrde i Danmark

- Statens Serum Institut
- Zitta Barrella Harboe, Klinisk professor, Nordsjællands hospital

Kapitel 3 om teknologi

- Lægemiddelstyrelsen

Kapitel 4 om sundhedsøkonomi.

- VIVE. Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd
- Statens Serum Institut

## 8. Referenceliste

(1) Statens Serum Institut. Covid-19. March 14th. 2025. Link: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/c/covid-19>

(2) Statens Serum Institut. Human Coronavirus, Middle East Respiratory Syndrome (MERS), Svær Akut Respiratorisk Syndrom (SARS) og SARS-CoV-2/covid-19. Covid-19 March 12th March 14th. 2025 2025. Link: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/h/corona-mers-sars>

(3) Steiner, Silvio, Kratzel, Annika, & Barut, G. Tuba, Lang, Reto M, Moreira, Etori Aguiar, Thomann, Lisa, Kelly, Jenna N., Thiel, Volker. SARS-CoV-2 biology and host interactions. Nature reviews microbiology 2024;22(2024):206–225.

(4) ECDC. Factsheet for health professionals on COVID-19. March 12<sup>th</sup> 2025. Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/covid-19/factsheet-covid-19>

(5) World Health Organisation. Tracking SARS-CoV-2 variants. March 20<sup>th</sup> 2025. Link: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

(6) Dalager-Pedersen, Michael, Helleberg, Marie, Johansen, Isik Somuncu, Storgaard, Mette, Kronborg, Gitte, & Wiese L. Retningslinje til behandling af Voksne patienter med COVID-19. version 30. Dansk Selskab for Infektionsmedicin, 2024. 1–14.

(7) Riedmann, Uwe, Chalupka, Alena, Richter, Lukas, Sprenger, Martin, Rauch, Wolfgang, Krause, Robert, Willeit, Peter, Schennach, Harald, Benka, Bernhard, Werber, Dirk, Høeg, Tracy Beth, Ioannidis, John PA, Pilz, Stefan. COVID-19 case fatality rate and infection fatality rate from 2020 to 2023: Nationwide analysis in Austria. Journal of Infection and Public Health 2025;18:1–9.

(8) Sundhedsstyrelsen. Personer i øget risiko for alvorligt sygdomsforløb ved covid-19. March 14th. 2025. Link: <https://www.sst.dk/da/corona/Forebyg-smitte/Personer-i-oeget-risiko>

(9) Starke, Karla Remero, Reissig, David, Petereit-Haack, Gabriela, Schmauder, Stefanie, Nienhaus, Albert, Seider, Andreas. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. BMJ Global Health 2021;1–12.

(10) Dryden-Peterson, Scott, Kim, Andy, Caniglia, Ellen C., Joyce, Mary-Ruth, Rubins, David, Kim, Arthur Y., Fangman, John, Baden, Lindsey R., Woolley, Ann E. Severe outcomes of COVID-19 among adults with increased risk conditions: A population-based observational study. PLOS ONE 2025;1–15.

(11) Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Lancet Public Health 2020;5(8):e444–e451.

(12) Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet 2013;381(9868):752–762.

- (13) COVID-19 Omicron Delta study group. Clinical progression, disease severity, and mortality among adults hospitalized with COVID-19 caused by the Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants: A population-based, matched cohort study. *PLoS One* 2023;18(4):e0282806.
- (14) Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(5):1–16.
- (15) Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J, et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2021;4(8):e2120456.
- (16) Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181(5):714–717.
- (17) DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(5):510.e1–510.e12.
- (18) Kleinwechter HJ, Weber KS, Mingers N, Ramsauer B, Schaefer-Graf UM, Groten T, et al. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(4):631.e1–631.e19.
- (19) Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
- (20) Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(1):77.e1–77.e14.
- (21) Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2(3):100134.
- (22) Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):914.e1–914.e15.
- (23) Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, Battarbee AN, Casey BM, Dionne-Odom J, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Obstet Gynecol* 2022;140(2):262–265.
- (24) Gulersen M, Alvarez A, Rochelson B, Blitz MJ. Preterm birth and severe maternal morbidity associated with SARS-CoV-2 infection during the Omicron wave. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4(6):100712.

- (25) Favre G, Maisonneuve E, Pomar L, Daire C, Poncelet C, Quibel T, et al. Maternal and perinatal outcomes following pre-Delta, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 variants infection among unvaccinated pregnant women in France and Switzerland: a prospective cohort study using the COVI-PREG registry. *Lancet Reg Health Eur* 2023;26:100569.
- (26) Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Association of Infection with Different SARS-CoV-2 Variants during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(23):15932.
- (27) Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszyński J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA* 2022;327(15):1500–1502.
- (28) Pecks U, Mand N, Kolben T, Rüdiger M, Oppelt P, Zöllkau J, et al. SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2022;119(35-36):588–594.
- (29) Birol Ilter P, Prasad S, Berkkan M, Mutlu MA, Tekin AB, Celik E, et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 infection among vaccinated and unvaccinated pregnancies during the Omicron wave. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59(4):560–562.
- (30) Floyd R, Hunter S, Murphy N, Lindow SW, O'Connell MP. A retrospective cohort study of pregnancy outcomes during the pandemic period of the SARS-CoV-2 omicron variant: A single center's experience. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;159(2):605–606.
- (31) Engjom HM, Ramakrishnan R, Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson NAB, et al. Severity of maternal SARS-CoV-2 infection and perinatal outcomes of women admitted to hospital during the omicron variant dominant period using UK Obstetric Surveillance System data: prospective, national cohort study. *BMJ Med* 2022;1(1):e000190.
- (32) Magnus MC, Örtqvist AK, Urhoj SK, Aabakke A, Mortensen LH, Gjessing H, et al. Infection with SARS-CoV-2 during pregnancy and risk of stillbirth: a Scandinavian registry study. *BMJ Public Health* 2023;1(1):e000314.
- (33) DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, et al. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(47):1640–1645.
- (34) Stenton S, McPartland J, Shukla R, Turner K, Marton T, Hargitai B, et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *EClinicalMedicine* 2022;47:101389.
- (35) Merriel A, Fitzgerald B, O'Donoghue K. SARS-CoV-2-Placental effects and association with stillbirth. *BJOG* 2024;131(4):385–400.
- (36) Alcover N, Regiroli G, Benachi A, Vauloup-Fellous C, Vivanti AJ, De Luca D. Systematic review and synthesis of stillbirths and late miscarriages following SARS-CoV-2 infections. *Am J Obstet Gynecol* 2023;229(2):118–128.

- (37) Stock SJ, Moore E, Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection in periods dominated by delta and omicron variants in Scotland: a population-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022;10(12):1129–1136.
- (38) Iannaccone A, Gellhaus A, Reisch B, Dzietko M, Schmidt B, Mavarani L, et al. The Importance of Vaccination, Variants and Time Point of SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy for Stillbirth and Preterm Birth Risk: An Analysis of the CRONOS Register Study. *J Clin Med* 2024;13(6):1522.
- (39) Sundhedsstyrelsen. Senfølger ved covid-19. Copenhagen : Sundhedsstyrelsen, 2023. 1–48.
- (40) Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2022;399(10343):2263–2264.
- (41) Willan J, Agarwal G, Bienz N. Mortality and burden of post-COVID-19 syndrome have reduced with time across SARS-CoV-2 variants in haematology patients. *Br J Haematol* 2023;201(4):640–644.
- (42) Magnusson K, Kristoffersen DT, Dell'Isola A, Kiadaliri A, Turkiewicz A, Runhaar J, et al. Post-covid medical complaints following infection with SARS-CoV-2 Omicron vs Delta variants. *Nat Commun* 2022;13(1):7363.
- (43) Spiliopoulos L, Sørensen AIV, Bager P, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A, et al. Postacute symptoms 4 months after SARS-CoV-2 infection during the Omicron period: a nationwide Danish questionnaire study. *Am J Epidemiol* 2024;193(8):1106–1114.
- (44) Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med* 2023;2(1):e000385.
- (45) Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):12422.
- (46) Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2022;53:101624.
- (47) Statens Serum Institut. Overvågning af influenza, covid-19, RS-virus og andre luftvejssygdomme. Covid-19. Link: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/overvaagning-af-luftvejssygdomme>
- (48) Statens Serum Institut. MiBa. Covid-19. Link: <https://mibaen.ssi.dk/miba>
- (49) Voldstedlund M, Haarh M, Mølbak K, Representatives tMBo. The Danish Microbiology Database (MiBa) 2010 to 2013. *Eurosurveillance* 2014;19(1):20667.
- (50) Statens Serum Institut. National spildevandsovervågning af SARS-CoV-2. March 14th. 2025. Link: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/c/covid-19---spildevandsovervaagning>
- (51) Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol* 2015;7:449–490.

- (52) Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. Scand J Public Health 2011;39(7 Suppl):22–25.
- (53) Statens Serum Institut. Covid-19 - virusvarianter. 12. Marts 2025. Link: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/c/covid-19-virusvarianter>
- (54) Statens Serum Institut. Covid-19 dashboard. Last updated 7. December 2023. March 14th. 2025.
- (55) Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for håndtering af covid-19 i sundhedsvæsenet. March 14th. 2025. Link: <http://www.sst.dk/da/udgivelser/2023/Retningslinjer-for-haandtering-af-covid-19>
- (56) Statens Serum Institut. Statens Serum Institut optimerer opgørelsen for indlæggelser med og på grund af covid-19. March 14th. 2025. Link: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2022/statens-serum-institut-optimerer-opgoerelsen-for-indlaeggelser-med-og-paa-grund-af-covid-19>
- (57) Sundhedsstyrelsen. Planlægningsgrundlag for vaccinationsprogram mod covid-19 sæson 2023/24. Copenhagen : Sundhedsstyrelsen, 2023. 1–16.
- (58) Moderna. Moderna Announces Positive Phase 3 Data for Combination Vaccine Against Influenza and COVID-19. 12. Marts 2025. Link: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2024/Moderna-Announces-Positive-Phase-3-Data-for-Combination-Vaccine-Against-Influenza-and-COVID-19/default.aspx>.
- (59) ECDC. Questions and answers on COVID-19: Vaccines. 12. Marts 2025. Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-and-answers-vaccines>
- (60) Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. The Lancet Infectious Diseases 2023;23(5):556–567.
- (61) WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 12. Marts 2025. Link: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- (62) WHO. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 12. Marts 2025. Link: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- (63) European Medicines Agency. Jcovden1 (COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S)). Apr 30 2025. Link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)
- (64) European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). 12. Marts 2025. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>

- (65) European Medicines Agency. VidPrevtyn Beta. 12. Marts 2025. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyn-beta>
- (66) Statens Serum Institut/European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva.Covid-1912. marts/March 14th. 2025/2025. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva>
- (67) European Medicines Agency. COMIRNATY : Periodic safety update report assessment. EMA, 2023.
- (68) Pfizer. Comirnaty EPAR.
- (69) European Medicines Agency. Spikevax : Periodic safety update report assessment. EMA, 2023.
- (70) Moderna. Spikevax EPAR.
- (71) European Medicines Agency. Kostaive.Covid-1912. marts/March 14th. 2025/2025. Link: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kostaive?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kostaive?utm_source=chatgpt.com)
- (72) European Medicines Agency. BIMERVAX: Periodic safety update report assessment. 2023.
- (73) HIPRA. Bimervax produktresumé.
- (74) Utami AM, Rendrayani F, Khoiry QA, Noviyanti D, Suwantika AA, Postma MJ, et al. Economic evaluation of COVID-19 vaccination: A systematic review. J Glob Health 2023;13:06001.
- (75) Joshi K, Scholz S, Maschio M, Kohli M, Lee A, Fust K, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of the updated COVID-19 mRNA Autumn 2023 vaccines in Germany. medRxiv 2023.
- (76) Orlewska K, Wierzbą W, Sliwczynski A. Cost-effectiveness analysis of COVID-19 vaccination in Poland. Arch Med Sci 2022;18(4):1021–1030.
- (77) Kohli M, Maschio M, Joshi K, Lee A, Fust K, Beck E, et al. The potential clinical impact and cost-effectiveness of the updated COVID-19 mRNA Fall 2023 vaccines in the United States. medRxiv 2023.
- (78) Tuite AR, Ng V, Ximenes R, Diener A, Rafferty E, Ogden NH, et al. Quantifying the economic gains associated with COVID-19 vaccination in the Canadian population: A cost-benefit analysis. Can Commun Dis Rep 2023;49(6):263–273.
- (79) Mar J, Ibarrondo O, Estadilla CDS, Stollenwerk N, Antoñanzas F, Blasco-Aguado R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Vaccines for COVID-19 According to Sex, Comorbidity and Socioeconomic Status: A Population Study. Pharmacoeconomics 2024;42(2):219–229.
- (80) Kirson N, Swallow E, Lu J, Mesa-Frias M, Bookhart B, Maynard J, et al. The societal economic value of COVID-19 vaccines in the United States. J Med Econ 2022;25(1):119–128.
- (81) Li R, Liu H, Fairley CK, Ong JJ, Guo Y, Zou Z, et al. mRNA-based COVID-19 booster vaccination is highly effective and cost-effective in Australia. medRxiv 2022.

- (82) Lopez F, Catala M, Prats C, Estrada O, Oliva I, Prat N, et al. A Cost-Benefit Analysis of COVID-19 Vaccination in Catalonia. *Vaccines* 2022;10(1):59.
- (83) Marcellusi A, Fabiano G, Sciattella P, Andreoni M, Mennini FS. The Impact of COVID-19 Vaccination on the Italian Healthcare System: A Scenario Analysis. *Clin Drug Invest* 2022;42(3):237–242.
- (84) Patenaude B, Ballreich J. Modeling the potential economic benefits of an oral SARS-CoV-2 vaccine during an outbreak of COVID-19. *BMC Public Health* 2022;22(1):1792–y.
- (85) Zeinab D, Shahin N, Fateme M, Saeed BF. Economic evaluation of vaccination against COVID-19: A systematic review. *Heal Sci Rep* 2024;7(2):e1871.
- (86) Chang E, Li H, Zheng W, Zhou L, Jia Y, Gu W, et al. Economic Evaluation of COVID-19 Immunization Strategies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Appl Health Econ Health Policy* 2024;22(4):457–470.
- (87) Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2018;18(3):277–288.
- (88) Sundhedsstyrelsen. Medicinsk teknologivurdering (MTV) af Influenzavaccination. Sundhedsstyrelsen, 2021. 1–184.
- (89) Sundhedsstyrelsen. Medicinsk teknologivurdering (MTV) af HPV-vaccination til drenge. Sundhedsstyrelsen, 2021. 1–182.
- (90) Statens Serum Institut. Determinanter for covid-19 vaccination af personer  $\geq 65$  år. Copenhagen : Statens Serum Institut, 2023. 1–27.
- (91) Peter, Michael Bang, Bor, Alexander, Jørgensen, Frederik, Lindholt, Marie Fly. Transparent communication about negative features of COVID-19 vaccines decreases acceptance but increases trust. May 2 2025. Link: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2024597118>.
- (92) Statens Serum Institut. Opdateret klassifikation af covid-19 relaterede indlæggelser. 2022.
- (93) Sundhedsstyrelsen. Vaccinationsprogram mod covid-19 i efterår/vinter 2022/23. Copenhagen : Sundhedsstyrelsen, 2022.
- (94) Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 2016;316(10):1093–1103.
- (95) Pedersen KM. Sundhedsøkonomi Munksgaard, 2013.

HØRINGSVERSION

## 9. Bilag

### Bilag 1: Beregning af "number needed to vaccinate" for personer på 65 år og derover

I nedenstående præsenteres beregningen af antallet af personer, som skal vaccineres for at undgå én indlæggelse eller ét dødsfald, det såkaldte "number needed to vaccinate" (NNV). For at estimere NNV, er der behov for at lave nogle antagelser. Analysen bygger på samme antagelser og estimater af parametre som den epidemiologiske model, der er grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse i kapitel 4. Her medtages en kort beskrivelse af de mest centrale antagelser for den nærværende analyse:

- Analysen laves i fem års aldersgrupper og der antages samme tilslutning til vaccination som i sæson 2023/24. Der tilbydes vaccination fra d. 1. oktober og størstedelen af dem, som tager imod tilbuddet, bliver vaccineret i løbet af oktober måned.
- I de bagvedliggende analyser af vaccineeffektiviteten er der ikke set forskelle mellem aldersgrupperne, hvorfor der antages samme beskyttelse for alle fire aldersgrupper.
- Fremtidige smittetoppe forventes at komme i vintermånederne svarende til 45 til 135 dage efter vaccination og dermed med en forventet vaccineeffektivitet på 48-67 %, når der tages højde for at beskyttelsen aftager i løbet af perioden.
- Under den første Omikron-bølge i starten af 2022 var der stadig en høj testaktivitet. Endvidere blev der lavet seroprævalensstudier, som gør det muligt at estimere andelen, som blev smittet i hver aldersgruppe. Sammenholdt med antallet af indlæggelser i perioden giver det et estimat af risikoen for indlæggelse givet smitte for personer, som ikke er vaccineret.
- Den fremtidige epidemiologiske situation baseres på at størstedelen af befolkningen en eller flere gange har opbygget immunitet gennem smitte eller vaccination. Derfor baseres estimater af det forventede antal smittede, indlagte og døde i fremtidige sæsoner på antallet af indlagte og døde i sæson 2022/23 og 2023/24, hvor hver sæson går fra 1. september til 31. august året efter for at inkludere de personer, som vaccineres før det brede tilbud om vaccination startede 1. oktober i de to sæsoner.

Baseret på ovenstående antagelser er der simuleret 10.000 udfald af den andel, som forventes smittet og deres risiko for indlæggelse og død, hvis der ikke vaccineres, samt den forventede gennemsnitlige vaccineeffektivitet. Gennemsnit og 95% simulationsinterval (SI) for hver parameter og hver aldersgruppe er præsenteret i Tabel . Bemærk, at her er tale om et simulationsinterval for antallet af smittede og alvorligheden i fremtidige sæsoner. Det har ikke været muligt at lave en statistisk analyse, som kunne have givet konfidensintervaller. Simuleringsintervallerne indeholder SSI' s bedste bud på forventelige fremtidige sæsoner.

Tabel B1 Fordelinger af simulerede parametre til beregning af "number needed to vaccinate".

Aldersgruppe	Andel smittede i % [95% SI]	Effektiv vaccineeffektivitet i % [95% SI]	Risiko for indlæggelse givet smitte og uden sæsonvaccination i % [95% SI]	Risiko for død givet smitte og uden sæsonvaccination i % [95% SI]
65-69	46,6 [24,5; 68,7]	56,9 [48,0; 66,6]	0,55 [0,34; 0,77]	0,20 [0,13; 0,28]
70-74	49,0 [25,8; 72,2]		0,91 [0,56; 1,26]	0,37 [0,23; 0,52]
75-79	41,8 [22,0; 61,6]		1,86 [1,14; 2,57]	0,79 [0,49; 1,10]
80+	34,4 [18,1; 50,7]		4,67 [2,86; 6,46]	2,92 [1,79; 4,04]

Inden for en gruppe, kan antallet af personer, som skal vaccineres for at undgå én indlæggelse eller død (NNV, Number needed to vaccinate), estimeres ved

$$NNV = \frac{1}{< Andel smittede > \cdot < Risiko for indlæggelse eller død > \cdot VE}$$

Som nævnt ovenfor simuleres 10.000 udfald af hver af parametrene for hver aldersgruppe. Dernæst beregnes NNV for hvert udfald inden for gruppen. Endelig beregnes gennemsnittet og 95% simulationsintervallet. Dette gøres både for indlæggelse og død og resultaterne er samlet i Tabel B1.

Tabel B1 Number needed to vaccinate for at undgå en indlæggelse eller et dødsfald.

Aldersgruppe	NNV indlæggelse [95% SI]	NNV død [95% SI]
65-69 år	790 [377; 1615]	2150 [1026; 4396]
70-74 år	456 [218; 932]	1119 [535; 2289]
75-79 år	262 [125; 536]	616 [294; 1259]
80+ år	127 [61; 259]	203 [97; 415]

Som beskrevet under antagelser, er risikoen for indlæggelse og død højest blandt de ældste, og NNV er derfor lavere for denne gruppe og tilsvarende højere for de yngste blandt de +65-årige. For eksempel skal der i gennemsnit 127 vaccinationer blandt 80+-årige til at forhindre én indlæggelse blandt de 80+-årige, mens der skal 790 vaccinationer blandt de 65-69-årige til at forhindre én indlæggelse blandt de 65-69-årige.

## Bilag 2: Oversigter over bivirkninger

Tabel B3. Registrerede bivirkninger for Comirnaty®

Registrerede bivirkninger
<b>Meget almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"><li>• smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet</li><li>• træthed, hovedpine</li><li>• muskelsmerter, ledsmerter</li><li>• kulderystelser, feber</li><li>• diarré</li></ul> <p>Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne</p>
<b>Almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"><li>• rødme på injektionsstedet</li><li>• kvalme, opkastning</li><li>• forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)</li></ul>
<b>Ikke almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
<ul style="list-style-type: none"><li>• utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed</li><li>• armsmerter</li><li>• søvnløshed</li><li>• kløe på injektionsstedet</li><li>• allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe</li><li>• nedsat appetit</li><li>• svimmelhed</li><li>• overdreven svedtendens, nattesved</li></ul>
<b>Sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer
<ul style="list-style-type: none"><li>• den ene side af ansigtet hænger midlertidigt</li><li>• allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt</li></ul>
<b>Meget sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer
<ul style="list-style-type: none"><li>• betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter</li></ul>
<b>Hyppighed ikke kendt</b> (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<ul style="list-style-type: none"><li>• svær allergisk reaktion</li><li>• udbredt hævelse i den vaccinerede arm</li></ul>

- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Tabel B4. Registrerede bivirkninger for Spikevax®

Registrerede bivirkninger
<b>Meget almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hævelse/ømhed i underarmen</li> <li>• nedsat appetit (observeret hos børn i alderen 6 måneder til 5 år)</li> <li>• irritabilitet/gråd (observeret hos børn i alderen 6 måneder til 5 år)</li> <li>• hovedpine</li> <li>• søvnighed (observeret hos børn i alderen 6 måneder til 5 år)</li> <li>• kvalme</li> <li>• opkastning</li> <li>• muskelsmerter, ledsmerter og stivhed</li> <li>• smerte eller hævelse på injektionsstedet</li> <li>• rødme på injektionsstedet (hvoraf noget kan forekomme ca. 9 til 11 dage efter injektionen)</li> <li>• følelse af at være meget træt</li> <li>• kulderystelser</li> <li>• feber</li> </ul>
<b>Almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarré</li> <li>• udslæt</li> <li>• udslæt eller nældefeber på injektionsstedet (hvoraf noget kan forekomme ca. 9 til 11 dage efter injektionen)</li> </ul>
<b>Ikke almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kløe på injektionsstedet</li> <li>• svimmelhed</li> <li>• mavesmerter</li> <li>• hævet, kløende udslæt (nældefeber) (som kan forekomme fra tidspunktet for injektionen og op til ca. to uger efter injektionen)</li> </ul>

<b>Sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• forbigående hængende ansigt i den ene side (Bell's lammelse)</li> <li>• ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos personer, som har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger).</li> <li>• nedsat følesans eller sanseførmelse</li> <li>• føleforstyrrelse i huden, såsom prikken eller kriblende førmelse (paræstesi)</li> </ul>
<b>Meget sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• betændelse i hjertemusklen (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter.</li> </ul>
<b>Hyppighed ikke kendt</b> (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraftige allergiske reaktioner med vejrtrækningsproblemer (anafylaksi)</li> <li>• reaktion med øget følsomhed eller intolerance fra immunsystemet (overfølsomhed)</li> <li>• en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten som et "bulls-eye" og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)</li> <li>• kraftig hævelse af den arm, hvor vaccinationen blev givet</li> <li>• kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og forbigående karakter)</li> <li>• udslæt fremkaldt af ydre påvirkning, såsom hårde strøg, kradsen eller tryk på huden (mekanisk urticaria)</li> </ul>

Tabel B5. Registrerede bivirkninger for Nuvaxovid®

<b>Registrerede bivirkninger</b>
<b>Meget almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ømhed på injektionsstedet<sup>a</sup></li> <li>• smerter på injektionsstedet<sup>a</sup></li> <li>• træthed<sup>a</sup></li> <li>• utilpashed<sup>a,b</sup></li> <li>• hovedpine</li> <li>• kvalme eller opkastning<sup>a</sup></li> <li>• myalgi<sup>a</sup></li> <li>• artralgi<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rødme på injektionsstedet<sup>a,c</sup></li> <li>• hævelse på injektionsstedet<sup>a</sup></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• pyreksi<sup>e</sup></li> <li>• kuderystelser</li> <li>• smerter i ekstremitet</li> </ul>
<b>Ikke almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• lymfadenopati</li> <li>• hypertension<sup>d</sup></li> <li>• udslæt</li> <li>• erytem</li> <li>• pruritus</li> <li>• urticaria</li> <li>• pruritus på injektionsstedet</li> </ul>
<b>Hyppighed ikke kendt</b> (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anafylaksi</li> <li>• paræstesi</li> <li>• hypoæstesi</li> <li>• myocarditis</li> <li>• pericarditis</li> </ul>

<sup>a</sup> Der blev observeret en højere hyppighed af disse bivirkninger efter den anden dosis.

<sup>b</sup> Denne term inkluderer også bivirkninger indberettet som influenzalignende sygdom

<sup>c</sup> Denne term omfatter både rødme på injektionsstedet og erytem på injektionsstedet (almindelig).

<sup>d</sup> Hypertension blev ikke indberettet hos unge i alderen mellem 12 og 17 år i det kliniske forsøg.

<sup>e</sup> Pyreksi blev observeret hyppigere hos unge i alderen mellem 12 og 17 år sammenlignet med voksne, hvor hyppigheden var meget almindelig efter den anden dosis hos unge.

Tabel B6. Registrerede bivirkninger for Bimervax®

<b>Registrerede bivirkninger</b>
<b>Meget almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• smerter på injektionsstedet</li> <li>• træthed</li> <li>• hovedpine</li> <li>• myalgi</li> </ul>
<b>Almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• lymfadenopati<sup>a</sup></li> <li>• diarré</li> <li>• opkastning</li> <li>• kvalme</li> <li>• hævelse på injektionsstedet</li> <li>• erytem på injektionsstedet</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• induration på injektionsstedet</li> <li>• pyreksi</li> <li>• aksillære smerter</li> </ul>
<b>Ikke almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• svimmelhed</li> <li>• søvnløshed</li> <li>• kløe</li> <li>• artralgi</li> <li>• asteni</li> <li>• kulderystelser</li> <li>• utilpashed</li> <li>• kløe på injektionsstedet</li> </ul>
<b>Sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• paræstesi</li> <li>• hypoæstesi</li> <li>• odynofagi</li> <li>• mavesmerter<sup>b</sup></li> <li>• nældefeber</li> <li>• koldsved</li> <li>• udslæt</li> <li>• erytem</li> <li>• blå mærker på injektionsstedet</li> <li>• overfølsomhed på injektionsstedet</li> </ul>
<b>Hyppeghed ikke kendt</b> (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pericarditis</li> </ul>

<sup>a</sup> Denne term omfattede også hændelser rapporteret som lymfadenitis

<sup>b</sup> Denne term omfattede også hændelser rapporteret som smerter i øvre og nedre del af abdomen

<sup>c</sup> Baseret på en enkelt hændelse under kliniske forsøg

Tabel B7. Registrerede bivirkninger for Kostaive®

<b>Registrerede bivirkninger</b>
<b>Meget almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hovedpine</li> <li>• Svimmelhed</li> <li>• Artralgi</li> <li>• Myalgi</li> <li>• Smerter på injektionsstedet</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ømhed på injektionsstedet</li> <li>• Træthed/utilpashed</li> <li>• Kulderystelser</li> <li>• Pyreksi</li> </ul>
<b>Almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hævelse på injektionsstedet</li> <li>• Induration på injektionsstedet</li> <li>• Erytem på injektionsstedet</li> <li>• Kløe på injektionsstedet</li> <li>• Diarré</li> <li>• Kvalme</li> <li>• Opkastning</li> </ul>
<b>Ikke almindelige bivirkninger:</b> kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overfølsomhed (f.eks. udslæt, nældefeber, allergisk dermatitis, type IV-overfølsomhed)</li> </ul>
<b>Meget sjældne bivirkninger:</b> kan forekomme hos under 1 ud af 10 000 personer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaksi</li> </ul>

## Bilag 3: Evidensgennemgang vedr. effekt og sikkerhed

### Baggrund

Evidensgennemgangen tager udgangspunkt i to forskellige målgrupper, jf. afgrænsningen af MTV'en.

Den første målgruppe er personer på 65 år og derover, der hidtil er defineret som en population, der er i øget risiko for at udvikle et alvorligt forløb med covid-19. Denne målgruppe har de seneste sæsoner udgjort den største af de målgrupper, Sundhedsstyrelsen anbefaler vaccination til i det offentlige vaccinationsprogram.

Den anden målgruppe er gravide, der er omfattet af anbefalingen om gratis vaccination mod covid-19, idet der tidligere har været observeret alvorlige komplikationer for både den gravide og fostret, herunder præterm fødsel og fosterdød.

Evidensgennemgangen vil med en række fokuserede spørgsmål afdække, om der fortsat er evidens for forebyggelse af alvorlig sygdom og død forårsaget af covid-19 blandt de to målgrupper ved vaccination med en af de i Danmark godkendte vacciner.<sup>10</sup>

En oversigt over de i alt 14 fokuserede spørgsmål fremgår nedenfor.

### Metode

Sundhedsstyrelsen har anvendt GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (1) til at vurdere tiltroen til den samlede evidens i relation til hvert af de spørgsmål, der ønskes besvaret. Metoden er systematisk og stringent og sikrer transparens i hele processen. GRADE-processen begynder med formuleringen af fokuserede spørgsmål, såkaldte PICO-spørgsmål, der beskriver den population (Population), intervention (Intervention), sammenligningsgrundlaget (Comparator) og effektmålene (Outcome), man ønsker at undersøge i en evidensgennemgang. Herefter opdeles effektmålene i kritiske og vigtige, ud fra en vurdering af hvilke udfaldsmål der er afgørende (kritiske) eller understøttende (vigtige) for en beslutningstagning. Ud fra de fokuserede spørgsmål udarbejdes en søgestrategi med in- og eksklusionskriterier og herefter foretages en systematisk litteratursøgning. Litteraturen bliver gennemgået og kvalitetsvurderet ud fra en vurdering af risiko for bias. Slutteligt bliver data samlet i metaanalyser, således at hvert effektmål får sit eget overordnede resultat (effekttestimat), og opsummeret i evidensprofiler.

Nedenfor beskrives de PICO-spørgsmål, der ønskes besvaret med denne evidensgennemgang.

Følgende 14 PICO spørgsmål er defineret:

- PICO 1. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 2. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 3. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 4. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Nuvaxovid® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 5. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Spikevax® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 6. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Bimervax® til personer  $\geq 65$  år?
- PICO 7. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Nuvaxovid® til personer  $\geq 65$  år?

<sup>10</sup> En femte vaccine blev godkendt efter at arbejdet med evidensgennemgangen var afsluttet.

- PICO 8. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® over for Bimervax® til personer ≥ 65 år?
- PICO 9. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® over for Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 10. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® over for Nuvaxovid® til personer ≥ 65 år?
- PICO 11. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til gravide?
- PICO 12. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® til gravide?
- PICO 13. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Bimervax® til gravide?
- PICO 14. Hvad er effekt og sikkerhed ved vaccination med Nuvaxovid® til gravide?

## PICO kriterierne

### Population

1. Personer på 65 år og derover, uanset eventuelle komorbiditeter, inkluderet i klinisk randomiserede forsøg eller kohortestudier. Forsøg/studier, der udelukkende inkluderer ældre med komorbiditeter, er ekskluderet.
2. Gravide inkluderet i klinisk randomiserede forsøg eller kohortestudier.

Forsøg/studier der er udført i et EU, EEA-land, UK, Oceanien eller Nordamerika.

### Intervention

Vaccination med en af følgende vacciner givet som seneste stik:

- Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine (Comirnaty®)
- Moderna Covid-19 vaccine (Spikevax®)
- Novavax (Nuvaxovid®)
- Bimervax®

Tidligere vaccination med andre vacciner mod covid-19 er tilladt. Seneste boostervaccination skal være givet fra juli 2022 eller senere.

### Comparator (sammenligning)

Placebo eller ingen vaccine i studieperioden.

For PICO 5-10 sammenlignes hver enkelt af de fire undersøgte vacciner med hinanden.

### Outcome (effektmål)

Effektmål for begge populationer:

- SARS-CoV-2 infektion (bekræftet ved PCR eller antigen test) – vigtigt
- Covid-19 symptomatisk sygdom (bekræftet ved PCR eller antigen test) – vigtigt
- Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) – vigtigt
- Indlæggelse af alle årsager – vigtigt
- Indlæggelse på intensiv afdeling pga. covid-19 (PCR-bekræftet) – kritisk
- Intubationsbehov og iltkrav pga. covid-19 (PCR-bekræftet) – kritisk

- Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) – kritisk
- Død af alle årsager – kritisk
- Alvorlige bivirkninger (SAE) – kritisk

Specifikke effektmål for populationen gravide:

- Præterm fødsel – kritisk
- Foster/spædbarnsdød – kritisk

Mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 % for kritiske effektmål og 20 % for vigtige effektmål. Der er i begge tilfælde tale om forskel på absolutte værdier.

### Litteratursøgning

Der blev gennemført en systematisk litteratursøgning efter følgende publikationstyper: Systematiske oversigtsartikler, metaanalyser, klinisk randomiserede forsøg og kohortestudier. Søgningerne blev udført i perioden 4. juli til 15. juli 2024. Desuden blev der 19. august foretaget en søgning i ClinicalTrials.gov efter forsøg. Sundhedsstyrelsen valgte desuden at gennemføre en opdateret søgning d. 22. november 2024 for at sikre fund af nye studier publiceret efter afslutningen af første søgerunde. Oversigt over informationskilder og samlede søgestrategier er samlet i bilag, der kan fremsendes ved henvendelse til [besst@sst.dk](mailto:besst@sst.dk).

Søgeresultater fra Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, samt fra mere end 20 øvrige databaser, er dubletsorteret og overført til det online værktøj Covidence (Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia).

### Screening af litteratur

Screening af litteratur er foretaget i Covidence. Alle artikler blev først vurderet på titel/abstract-niveau af én person. Derefter blev fuldttekster identificeret og gennemgået uafhængigt af to personer.

PRISMA flowchart for udvælgelse af relevante studier er samlet i bilag, der kan fremsendes ved henvendelse til [besst@sst.dk](mailto:besst@sst.dk).

### Kvalitetsvurdering

Til vurdering af risiko for bias er anvendt ROB2 til randomiserede forsøg og ROBINS-I til kohortestudier.

En vigtig del af kvalitetsvurderingen af observationelle studier er at få belyst confoundere. Confoundere er variable, der kan påvirke både eksponering (covid-19 vaccination) og effektmål, og således påvirke eventuelle sammenhænge mellem eksponering og udfald. Det er vigtigt, at de enkelte studier identificerer og kontrollerer for alle relevante confoundere i planlægningen og analysen af studiet, idet manglende rapportering kan føre til skævvridning af data og den efterfølgende tolkning af årsagssammenhænge.

Følgende faktorer er prædefineret som confoundere, som de inkluderede studier bør justere for, for at undgå skævvridning af data:

- Alder
- Komorbiditet
- Immunsupprimeret
- Vaccinationstidspunkt – i forhold til tidspunktet på influenzasæson (tidligt, midt eller sent)
- Vaccinationsstatus – er man vaccineret året før

## Analyser

### Studier der præsenterer vaccineeffektivitet

*Vaccineeffektivitet* (VE) måler den relative reduktion i et givent effektmål for en vaccineret gruppe i et studie versus en ikke-vaccineret gruppe. En vaccine, der i en hypotetisk situation helt eliminerer risikoen for sygdom, ville have en VE = 1 eller 100 %. Dette kan beregnes ud fra risikoforholdet, incidensraten eller hazard ratio (HR). En vaccineeffektivitet på 50 % er et udtryk for, at en vaccineret person har halvt så stor risiko for at blive syg som en ikke-vaccineret – eller at en ikke-vaccineret person har dobbelt så stor risiko for at blive syg som en vaccineret.

*Relativ risiko* (RR) beregner, hvor meget højere eller lavere den samlede risiko for en begivenhed er i en eksponeret gruppe sammenlignet med en ikke-eksponeret gruppe over en bestemt periode. En såkaldt *hazard ratio* (HR) måler derimod forskellen i den øjeblikkelige risiko (hazard) for en begivenhed mellem to grupper over tid. Det bruges ofte i tid-til-hændelse-analyser, hvor man tager højde for, hvornår en begivenhed indtræffer, og ikke kun om den sker. HR kan ændre sig over tid og er særligt nyttigt, når nogle personer følges længere end andre. Opsummerende vil det sige, at RR giver et overblik over den samlede risiko, mens HR medtager tidsperspektivet og viser, hvordan risikoen ændrer sig over tid. Grundet tidsperspektivet giver opgørelser med HR ikke nødvendigvis det fulde billede af den faktiske kliniske effekt. Hvis en behandling beskytter mod sygdom eller død i det lange løb, men effekten tager tid at manifestere sig, vil HR måske vise en moderat eller lav værdi, selvom relativ risiko på længere sigt kunne afsløre en betydelig fordel. Omvendt kan HR være mere følsom over for hurtige effekter, som ses tidligt i behandlingen. Dette kan føre til en overestimering af behandlingsfordelen, hvis effekten aftager over tid.

I analyser, der anvender hazard ratios som effektmål, er risikoen for et givent udfald i kontrolgruppen ikke kendt, men den er nødvendig for at kunne udregne absolutte værdier. Derfor er der i denne evidensgennemgang for analyser opgjort med HR beregnet en estimeret risiko i baggrundspopulationen for de enkelte effektmål – denne estimerede risiko er baseret på de tre inkluderede nordiske studier, da studierne population og vaccinstrategi er sammenlignelige med den danske kontekst og derudover er vurderet til at være af høj kvalitet. For effektmålet 'Indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)' er den estimerede risiko 353/100.000 for ikke-vaccinerede borgere og for effektmålet 'Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)' er den estimerede risiko 103/100.000 ikke-vaccinerede borgere.

I metaanalyser af studier, som præsenterer data for samme effektmål med forskellige analysemetoder, er det hensigtsmæssigt at omregne estimererne, således at effektstørrelserne kan sammenlignes.

I studier, der opgør data som VE, og hvor VE varierer over tid, bør HR anvendes for definerede (korte) tidsperioder, hvor forskellen mellem to grupper er relativt konstant for at kunne estimere effektmålet.

Desuden bør det tilstræbes, at tidsperioderne for VE i studierne er sammenlignelige.

Vaccineeffektiviteten kan omregnes til HR i henhold til følgende formel:

$$\text{Vaccine effektivitet (VE)} = (1 - \text{HR}) * 100$$

## Resultater

### Resultat af litteratursøgning

Vi identificerede ingen randomiserede forsøg for nogen af populationerne.

Vi identificerede i alt 13 kohortestudier, som opfyldte inklusionskriterierne. Tre af disse studier (Andersson 2023, Folkhälsomyndigheten 2023, Stecher 2023) (14-16) blev ekskluderet, da de omhandlede populationer, som var beskrevet i andre nyere inkluderede studier.

Vi inkluderede dermed ti studier, der alle omhandlede vaccination med mRNA-vacciner (Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine (Comirnaty®) og Moderna Covid-19 vaccine (Spikevax®) for populationen  $\geq 65$  år. Der blev ikke identificeret studier, der belyste effekter af proteinbaserede vacciner, ej heller studier der belyste effekter af vaccination af gravide.

Samlet dækkede de inkluderede studier to af de oprindelige 14 fokuserede spørgsmål (PICO 1 og PICO 5). Seks af de inkluderede studier, alle udført i Europa, omhandlede vaccination med overvejende Comirnaty® (> 98 %) overfor ingen vaccination til personer på 65 år og derover. Et studie (Kopel 2023), udført i USA, muliggjorde besvarelse af PICO 5; en head-to-head sammenligning af de to mRNA-vacciner overfor hinanden. Tre af de inkluderede studier, alle udført i USA, omhandlede vaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® overfor ingen vaccination til personer på 65 år og derover – resultaterne fra disse studier var rapporteret samlet for den vaccinerede population, hvorfor effekt af den enkelte vaccinetype ikke var muligt at ekstrahere. Studierne blev derfor samlet i en post hoc analyse af mRNA-vacciner (Comirnaty®/Spikevax®).

#### Fordeling af inkluderede studier per PICO spørgsmål:

PICO 1 – Effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til personer på 65 år og derover

- Anderson 2024 (10)
- Fabiani 2024 (8)
- Monge 2024 (4)
- Poukka 2024 (9)
- Seppälä 2024 (11)
- Van Werkhoven 2023 (3)

PICO 5 – Effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® over for Spikevax® til personer på 65 år og derover

- Kopel 2023 (12)

PICO NY – Effekt og sikkerhed ved vaccination med mRNA (Comirnaty®/Spikevax®) vs. ingen vaccine

- Johnson 2023 (13)
- Lin 2024 (6)
- Surie 2022 (7)

Oversigt af inkluderede studier og anvendte vacciner er samlet i bilag, der kan fremsendes ved henvendelse til [bessst@sst.dk](mailto:bessst@sst.dk).

## Resultat af kvalitetsvurdering

På baggrund af kvalitetsvurdering med ROBINS-I (2), blev to af de ti identificerede studier ekskluderet fra den kvantitative analyse, Van Werkhoven 2023 og Johnson 2023 (3, 13), grundet alvorlig risiko for bias. En oversigt over risiko for bias vurderinger samt processen og konkrete vurderinger er samlet i bilag, der kan fremsendes ved henvendelse til [bessst@sst.dk](mailto:bessst@sst.dk).

Evidensgrundlaget udgøres således af otte studier (4, 6-12), som alle er vurderet til at have moderat risiko for bias grundet tilstedeværelse af residual confounding (utilstrækkelig kontrol for confoundere i analysen).

## Gennemgang af resultater per PICO og effektmål

### PICO 1: Effekt og sikkerhed ved vaccination med Comirnaty® til personer på 65 år og derover

#### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet)

Effektmålet 'Indlæggelse pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i fire kohortestudier (8,9,10,11) med opfølgningsperiode 6-11 måneder for hele kohorten, i alt 17.184.887 personer på 65 år og derover. De fire inkluderede studier præsenterer antal indlæggelser for hele opfølgningsperioden for både kohorten, der er vaccineret, og kohorten, der ikke er vaccineret. Generelt for de fire studier er estimater justeret for relevante confoundere; alder, bopæl (regionale forskelle), køn, tidsinterval fra sidst modtaget vaccine dosis (antal boosters); immunsupprimerede/komorbiditet (alvorlig/moderat). Metaanalysen viste en RR på 0,38 (CI 95%: 0,27-0,55), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) på 62 % (CI 95%: 45 %-73 %) for personer på 65 år og derover, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination. Forskellen svarer til 24 færre indlæggelser pga. covid-19 (PCR-bekræftet) pr. 10.000 personer, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination (CI 95%: 18 færre til 28 færre).

Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding.

Samlet set nedsætter vaccination med Comirnaty® sandsynligvis indlæggelser pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

#### Estimater for aldersgrupper

Tre studier (4,9,11) har præsenteret stratificerede estimater for vaccination med Comirnaty® på effektmålet indlæggelser for aldersgrupperne 65-79 år og ≥ 80 år, mens Andersson 2024 (10) kun præsenterer estimater for den samlede populationen over 65 år. Data opgjort med vaccineeffektivitet (VE) er omregnet til hazard ratio med førnævnte formel, hvilket muliggør metaanalyser for de stratificerede aldersgrupper.

Metaanalysen for populationen på 65-79 år med opfølgningsperiode 8-14 uger for hele kohorten, i alt 3.507.264 personer, viser en hazard ratio på 0,41 (CI 95%: 0,30-0,55), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer mellem 65 og 79 år, der vaccineres med Comirnaty®, på 59 % (CI 95%: 45 %-70 %) sammenlignet med personer mellem 65 og 79 år, der ikke vaccineres.

Metaanalysen for populationen 80 år og derover med opfølgningsperiode 8-14 uger for hele kohorten, i alt 1.731.392 personer, viser en hazard ratio på 0,37 (CI 95%: 0,29-0,46), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer på 80 år og derover, der vaccineres med Comirnaty®, på 63 % (CI 95%: 54 %-71 %) sammenlignet med personer på 80 år og derover, der ikke vaccineres.

Metaanalyse baseret på hazard ratios for den samlede population på 65 år og derover med opfølgingsperiode 8-14 uger for hele kohorten, i alt 5.238.606 personer, viser en hazard ratio på 0,39 (CI95%: 0,33-0,46), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet) for personer 65 år og derover, der vaccineres med Comirnaty®, på 61 % (CI 95%: 54 %-67 %) i forhold til personer på 65 år og derover, der ikke vaccineres.

#### Estimater på vaccineffektivitet over tid

Poukka 2024 (9) præsenterer data for bivalente mRNA-vacciner (> 98 % Comirnaty®) stratificeret i to aldersgrupper; 65-79 år og ≥ 80 år. Studiet opgør aldersstratificerede hazard ratios for to perioder: september 2022 til februar 2023 ('Efterår', domineret af BA.5 og BQ.1.X) og marts 2023 til august 2023 ('Forår', domineret af XBB). Estimater er justeret for alder, bopæl, køn, indlæggelser i perioden 1.9.2020 til 31.8.2022, immunsupprimerede patienter, komorbiditet (alvorlig/moderat), m.fl.

For perioden 'Efterår' reducerer vaccination risikoen for indlæggelse med 36 % (CI 95%: 16 %-51 %) hos 65-79-årige (periode 14-60 dage), sammenlignet med 67 % (CI 95 %: 55 %-76 %) reduktion for indlæggelse for de ≥ 80-årige.

For perioden 'Forår' reducerer vaccination risikoen for indlæggelse med 41 % (CI 95%: - 58 % - 72%) hos 65-79-årige (periode 14-60 dage), sammenlignet med 24 % (CI 95%: -106 % - 72 %) reduktion for indlæggelse for de ≥ 80-årige.

Seppälä 2024 (11) præsenterer vaccineffektivitet (VE) for bivalent (BA.1 and BA.4–5) covid-19 mRNA vaccine (Comirnaty®) stratificeret i to aldersgrupper; 65-79-årige og ≥ 80-årige. Studiet præsenterer data for tre perioder efter vaccination; 0-6 dage, 7-89 dage, 90-179 dage. For aldersgruppen 65-79-årige var den justerede VE mod covid-19-relateret hospitalsindlæggelse 65,2 % (CI 95%: 60,7 %-69,1 %). Tilsvarende VE for aldersgruppen ≥ 80-årige var 54,7% (CI 95 %: 48,6 %-60,1 %).

Studiet af Monge 2024 (4) rapporterer ikke tidsafhængige VE, men VE for de enkelte lande ved 8-13 ugers opfølgning.

Herunder en tabel over VE fra de to studier, der præsenterer tidsafhængige VE for aldersstratificerede populationer for outcome 'indlæggelse'. HR-estimater for studiet af Poukka 2024 er omregnet til VE af Sundhedsstyrelsen. Estimaterne skal tolkes med forbehold for, at de kan være påvirket af fx sæsonvariation i forekomsten af SARS-CoV-2.

Periode (Dage)	Poukka 2024 'Efterår'		Poukka 2024 'Forår'		Seppälä 2024	
	65-79 år	≥80 år	65-79 år	≥80 år	65-79 år	≥80 år
0-6	-	-	-	-	37,4 (6,9-57,9)	40,6 (8,4-61,5)
0-13	60,0 (38,0-74,0)	53,0 (33,0-67,0)	NE	NE	-	-
7-89	-	-	-	-	65,2 (60,7-69,1)	54,7 (48,6-60,1)
14-60	36,0 (17,0-51,0)	67,0 (57,0-76,0)	41,0 (-61,0-78,0)	24,0 (-107,0-72,0)	-	-

61-120	17,0 (-20,0-43,0)	37,0 (6,0-57,0)	49,0 (24,0-67,0)	44,0 (14,0-63,0)	-	-
90-179	-	-	-	-	42,5 (36,5-47,9)	41,9 (36,2-47,1)
121-180	-48,0 (-385,0-55,0)*	-47,0 (-537-66,0)*	3,0 (-23,0-24,0)	17,0 (-7,0-36,0)	-	-
181-240	-	-	5,0 (-26,0-28,0)	12,0 (-21,0-35,0)	-	-
241-300	-	-	4,0 (-59,0-42,0)	-26,0 (-126-30,0)*	-	-

Tidsafhængig vaccineeffektivitet (VE) for aldersstratificerede populationer. Alle værdier i procent og med 95% CI  
 NE: Ikke estimerbart; \*i Negativ vaccineeffektivitet. Kan skyldes faktorer som bias i data, aftagende immunitet, ændring i virusvarianter, adfærd (fx mere social aktivitet).

#### Effektmål: Død pga. covid-19 (PCR bekræftet)

Effektmålet 'død pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i fire kohortestudier (8,9,10,11) med opfølgningsperiode 6-11 måneder for hele kohorten på 65 år og derover, i alt 17.192.896 personer. De fire inkluderede studier præsenterer antal døde for hele opfølgningsperioden for både kohorten som har modtaget vaccination og kohorten, der ikke har modtaget vaccination. Metaanalysen viser en relativ risiko på 0,22 (CI 95%: 0,11-0,43) svarende til en reduktion af død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer på 65 år eller derover, der vaccineres, på 78 % (CI 95%: 57%-89%) i forhold til en tilsvarende uvaccineret population. Forskellen svarer til 51 færre dødsfald pr. 100.000 personer, der vaccineres med Comirnaty® sammenlignet med ingen vaccination (CI 95%: 38 færre til 59 færre). Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding. Samlet set nednætter Comirnaty® sandsynligvis dødsfald pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

#### Estimater for aldersgrupper

Tre studier (4,9,11) har præsenteret stratificerede estimater for vaccination med Comirnaty® på effektmålet død for aldersgrupperne 65-79 år og ≥ 80 år, mens Andersson 2024 kun præsenterer resultater for den samlede population over 65 år. Data opgjort med vaccineeffektivitet (VE) er omregnet til hazard ratios med førnævnte formel, hvilket muliggør metaanalyser for de stratificerede aldersgrupper.

Metaanalysen for populationen 65-79 år med opfølgningsperiode 8-13 uger for hele kohorten, i alt 2.473.251 personer, viser en hazard ratio på 0,39 (CI 95% 0,28-0,53), svarende til en reduktion af død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer mellem 65 og 79 år, der vaccineres med Comirnaty®, på 61 % (CI 95%: 47%-72%) sammenlignet med personer, der ikke vaccineres.

Metaanalysen for populationen 80 år og derover med opfølgningsperiode 8-13 uger for hele kohorten, i alt 1.076.783 personer, viser en hazard ratio på 0,33 (CI 95%: 0,20-0,55) svarende til en reduktion af død pga. covid-19 (PCR bekræftet) for personer på 80 år og derover, der vaccineres med Comirnaty®, på 67 % (CI 95%: 45 %-80 %) sammenlignet med en tilsvarende uvaccineret population.

Metaanalyse baseret på hazard ratios for den samlede population på 65 år og derover med opfølgningsperiode 8-13 uger for hele kohorten, i alt 3.550.034 personer, viser en hazard ratio på 0,34 (CI 95%: 0,24-0,49), svarende til en reduktion af død pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer på 65

år og derover, der vaccineres med Comirnaty®, på 66 % (CI 95%: 51 %-76 %) sammenlignet med en tilsvarende uvaccineret population.

#### Estimater på vaccineffektivitet over tid

Poukka 2024 præsenterer data for bivalente mRNA vacciner (> 98 % Comirnaty®), stratificeret i de to aldersgrupper 65-79 år og ≥ 80 år. Studiet opgør aldersstratificerede hazard ratios for to perioder: september 2022 til februar 2023 ('Efterår', domineret af BA.5 og BQ.1.X) og marts 2023 til august 2023 ('Forår', domineret af XBB).

For perioden 'Efterår' reducerer vaccination risikoen for død med 54 % (CI 95%: 24 % - 72 %) hos 65-79-årige (periode 14-60 dage) sammenlignet med 50 % (CI 95%: 34 %-62 %) reduktion for død for ≥ 80-årige. For perioden 'Forår' reducerer vaccination risikoen for død med 25 % (CI 95%: -462 % - 90 %) hos 65-79-årige (periode 14-60 dage) sammenlignet med 32 % (CI95%: -172 %-83 %) reduktion for død for de ≥ 80-årige.

Seppälä 2024 præsenterer VE for bivalent (BA.1 and BA.4–5) Covid-19 mRNA vaccine (Comirnaty®), stratificeret i to aldersgrupper; 65-79-årige og ≥ 80-årige. Studiet præsenterer data for tre perioder efter vaccination; 0-6 dage, 7-89 dage, 90-179 dage.

For aldersgruppen 65-79-årige var den justerede VE mod covid-19-relateret død 67,8 % (CI 95%: 47,6%-80,3 %). Tilsvarende VE for aldersgruppen ≥ 80-årige var 77,7 % (CI 95%: 64,7 %-85,9 %).

Studiet af Monge 2024 rapporterer ikke tidsafhængige VE, men VE for de enkelte lande efter otte ugers opfølgning.

Herunder en tabel af VE fra de to studier, der præsenterer tidsafhængige VE for aldersstratificerede populationer for outcome 'dødsfald'. HR-estimater for studiet af Poukka 2024 er omregnet til VE af Sundhedsstyrelsen. Estimaterne skal tolkes med forbehold for, at de kan være påvirket af fx sæsonvariation i forekomsten af SARS-CoV-2.

Periode (Dage)	Poukka 2024 'Efterår'		Poukka 2024 'Forår'		Seppälä 2024	
	65-79 år	≥80 år	65-79 år	≥80 år	65-79 år	≥80 år
0-6	-	-	-	-	NE	79,9 (-43,9-97,2)
0-13	64,0 (20,0-84,0)	86,0 (72,0-93,0)	NE	NE	-	-
7-89	-	-	-	-	67,8 (47,6-80,3)	77,7 (64,7-85,9)
14-60	54,0 (25,0-72,0)	50,0 (34,0-62,0)	25,0 (-458,0-90,0)	32,0 (-181,0-83,0)	-	-
61-120	52,0 (1,0-77,0)	20,0 (-14,0-44,0)	65,0 (-2,0-88,0)	56,0 (17,0-76,0)	-	-
90-179	-	-	-	-	48,8 (28,0-63,6)	47,3 (32,8-58,7)

121-180	NE	43,0 (-330,0-92,0)	13,0 (-44,0-48,0)	3,0 (-39,0-33,0)	-	-
181-240	-	-	20,0 (-41,0-54,0)	-3,0 (-95,0-45,0)*	-	-
241-300	-	-	-	-28,0 (-499,0-73,0)*	-	-

Tidsafhængig vaccineeffektivitet (VE) for aldersstratificerede populationer. Alle værdier i procent og med 95% CI  
 NE: Ikke estimerbart; \* Negativ vaccineeffektivitet. Kan skyldes faktorer som bias i data, aftagende immunitet, ændring i virusvarianter, adfærd (fx mere social aktivitet).

#### Effektmål: Død af alle årsager

Effektmålet 'død af alle årsager' blev belyst i ét kohortestudie (10) med opfølgningsperiode på 24 uger for hele kohorten, i alt 626.790 personer på 65 år og derover. Men det afrapporterede fund gav fortolkningsmæssige udfordringer og gengives derfor ikke.

#### Øvrige effektmål

Ingen af studierne rapporterede på:

- SARS-CoV-2 infektion (bekræftet ved PCR eller antigen test)
- covid-19 symptomatisk sygdom (bekræftet ved PCR eller antigen test)
- Indlæggelse af alle årsager
- Indlæggelse på intensiv afdeling pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Intubationsbehov og iltkrav pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Alvorlige bivirkninger (SAE)

#### PICO 5: Effekt og sikkerhed ved vaccination med Spikevax® overfor Comirnaty® til personer 65 år og derover

##### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet)

Effektmålet 'Indlæggelse pga. af covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst i ét kohortestudie (12) med en opfølgningsperiode på 24 uger for hele kohorten, i alt 1.087.190 personer på 65 år og derover. Analysen viste en relativ risiko på 0,77 (CI 95%: 0,70-0,84), svarende til en reduktion af indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet) for personer på 65 år og derover, der vaccineres med Spikevax®, på 23 % (CI 95%: 16 %-30 %) sammenlignet med personer på 65 år og derover, der vaccineres med Comirnaty®. Forskellen svarer til 5 færre indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) pr. 10.000, der vaccineres med Spikevax® frem for Comirnaty® (CI 95%: 3 færre til 6 færre). Tiltroen til estimatet er lav grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding, samt det faktum, at effekten kun er belyst i ét studie. Samlet set medfører vaccination med Spikevax® muligvis en yderligere reduktion af indlæggelser pga. covid-19 (PCR bekræftet) sammenlignet med vaccination med Comirnaty®.

#### Øvrige effektmål

Studiet rapporterede ikke på:

- SARS-CoV-2 infektion (bekræftet ved PCR eller antigen test)

- covid-19 symptomatisk sygdom (bekræftet ved PCR eller antigen test)
- Indlæggelse af alle årsager
- Indlæggelse på intensiv afdeling pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Intubationsbehov og iltkrav pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Død af alle årsager
- Alvorlige bivirkninger (SAE)

#### PICO NY: Effekt og sikkerhed ved vaccination med mRNA-vaccine (Comirnaty®/Spikevax®) til personer på 65 år og derover

To studier (6,7) undersøgte vaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® overfor ingen vaccination af en population på 65 år og derover. De præsenterede estimer er ikke rapporteret per vaccine sådan som studierne i PICO 1, hvor den vaccinerede population udelukkende er vaccineret med Comirnaty®.

#### Effektmål: Indlæggelse pga. covid-19 (PCR bekræftet)

Effektmålet 'indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet)' blev belyst med VE i to kohortestudier (6,7) med en opfølgningsperiode på 12 uger for hele kohorten, i alt 390.655 personer på 65 år og derover.

For populationen, der modtog bivalent mRNA-vaccine, viser metaanalysen en HR på 0,41 (CI 95%: 0,32-0,53) svarende til en reduktion i indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) for personer 65 år eller derover, der vaccineres med enten Comirnaty® eller Spikevax®, på 59 % (CI95 %: 47 % - 68 %) sammenlignet med ikke-vaccinerede personer på 65 år og derover. Forskellen svarer til 190 færre indlæggelser pga. covid-19 (PCR-bekræftet) pr. 100.000 personer, der vaccineres med Comirnaty®/Spikevax®, end ved ingen vaccination (CI 95%: 147 færre til 223 færre).

Tiltroen til estimatet er moderat grundet alvorlig risiko for bias pga. residual confounding.

Samlet set nedsætter Comirnaty®/Spikevax® sandsynligvis indlæggelse pga. covid-19 (PCR-bekræftet) væsentligt.

#### Øvrige effektmål

Ingen af de inkluderede studier rapporterede på:

- SARS-CoV-2 infektion (bekræftet ved PCR eller antigen test)
- covid-19 symptomatisk sygdom (bekræftet ved PCR eller antigen test)
- Indlæggelse af alle årsager
- Indlæggelse på intensiv afdeling pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Intubationsbehov og iltkrav pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Død pga. covid-19 (PCR-bekræftet)
- Død af alle årsager
- Alvorlige bivirkninger (SAE)

#### Referenceliste

1. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
2. Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, et al. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): 2016. Available from <http://www.riskofbias.info>

3. Werkhoven CH van, Valk A-W, Smagge B, et al. Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalisation and admission to intensive care, the Netherlands, 9 October to 5 December 2023. *Eurosurveillance*. 2024;29:2300703.
4. Monge S, Humphreys J, Nicolay N, et al. Effectiveness of XBB.1.5 Monovalent COVID-19 Vaccines During a Period of XBB.1.5 Dominance in EU/EEA Countries, October to November 2023: A VEBISEHR Network Study. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2024;18:e13292
5. Kirsebom FCM, Stowe J, Bernal JL, et al. Effectiveness of Autumn 2023 COVID-19 vaccination and residual protection of prior doses against hospitalisation in England, estimated using a test-negative case-control study. 2024;2024.03.28.24305030. <https://doi.org/10.1101/2024.03.28.24305030>
6. Lin D-Y, Du Y, Xu Y, et al. Durability of XBB.1.5 vaccines against omicron subvariants. *N Engl J Med* 2024; 390:2124-27. DOI: 10.1056/NEJMc2402779
7. Surie D, DeCuir J, Zhu Y, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥65 Years IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(5152): 1625-30
8. Fabiani M, MateoUrdiales A, Sacco C, et al. Effectiveness against severe COVID-19 of a seasonal booster dose of bivalent (original/Omicron BA.4-5) mRNA vaccines in persons aged ≥60 years: Estimates over calendar time and by time since administration during prevalent circulation of different Omicron subvariants, Italy, 2022-2023. *Vaccine* 2024;42(23): Elsevier Ltd 2024 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.05.074>
9. Poukka E, Perala J, Nohynek H, et al. Relative effectiveness of bivalent boosters against severe COVID-19 outcomes among people aged ≥ 65 years in Finland, September 2022 to August 2023. *Eurosurveillance* 2024;29(37) (pagination): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2024
10. Andersson NW, Thieson EM, Pihlström N, et al. Comparative effectiveness of the monovalent XBB.1.5-containing covid-19 mRNA vaccine across three Nordic countries. DOI: 10.1101/2024.05.08.24307058
11. Seppälä E, Dahl J, Veneti L, et al. Covid-19 and influenza vaccine effectiveness against associated hospital admission and death among individuals over 65 years in Norway: A population-based cohort study, 3 October 2022 to 20 June 2023. *Vaccine* 2024;42(3):620-628. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.12.050
12. Kopel H, Nguyen Van H, Boileau C, et al. 2023. Comparative Effectiveness of the Bivalent (Original/Omicron BA.4/BA.5) mRNA COVID-19 Vaccines mRNA-1273.222 and BNT162b2 Bivalent in Adults in the United States. *Vaccines* 2023, 11, 1711. <https://doi.org/10.3390/vaccines11111711>
13. Johnson AG, Linde L, Payne AB, et al. 2023. Notes from the Field: Comparison of COVID-19 Mortality Rates Among Adults Aged ≥65 Years Who Were Unvaccinated and Those Who Received a Bivalent Booster Dose Within the Preceding 6 Months - 20 U.S. Jurisdictions, September 18, 2022-April 1, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(24):667-669, United States 2023, DOI: 10.15585/mmwr.mm7224a6
14. Andersson NW, Thieson EM, Baum U, et al. 2023. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075286 | doi: 10.1136/bmj-2022-075286

15. Folkhälsomyndigheten 2023; (Report). Relativ skyddseffekt efterpåfyllnadsdos mot covid-19 hösten 2022 till personer 65 år och äldre: Baserat på svenska data från 15 november 2022 till 28 februari 2023. RefID:13169-folkhälsomyndigheten2023relativ
16. Stecher M, Kristoffersen AB, Lie K, et al. Effectiveness and durability of a second COVID-19 booster against severe outcomes among older people in Norway: a population-based cohort study comparing mono- and bivalent booster doses. International journal of epidemiology 2023;52(6):1716-1724. DOI: 10.1093/ije/dyad114

HÖRINGSVERSION

## Bilag 4: Den epidemiologiske model

### Introduktion

Formålet med dette bilag er at give en detaljeret beskrivelse af estimer og metoden bag den simulerede sygdomsbyrde ved fremtidige smittebølger af SARS-CoV-2. Dette gøres ved at simulere forskellige sandsynlige fremtidige bølger af covid-19 under de forskellige vaccinationsscenarier.

Først vil vi gennemgå referencescenariet som danner udgangspunktet for simuleringerne og derefter hvorledes parametre til simuleringerne af fremtidige sæsoner findes.

Når der i dette bilag tales om indlæggelser er det altid indlæggelser, som er klassificeret som værende en "indlæggelse pga. af covid-19"(92). Der findes i data også indlæggelser, som klassificeres som "indlæggelser, hvor covid-19 kan have spille en rolle"; en andel af disse vil reelt være indlagte pga. covid-19, men disse er ikke medtaget i denne analyse, hvorfor estimatet af indlæggelser vil kunne betragtes som konservative.

### Referencescenariet

Med udgangspunkt i vaccinationsudrulningerne efterår/vinter 2022/23(93) og efterår/vinter 2023/24(57) samt opfølgning i 12 måneder er et referencescenarie estimeret.

I både vaccinationsudrulningerne i 2022/23 og 2023/24 startede den officielle udrulning af vacciner d. 1. oktober, men enkelte blev tilbudt vaccination i perioden lige før. Derfor udgør datagrundlaget perioden 1. september til 31. august det efterfølgende år for begge sæsoner. 1. september er alle personer bosiddende i Danmark den dato blevet kategoriseret i 5-års aldersgrupper. Grupperne er fulgt de efterfølgende 12 måneder.

Referencescenariet dækker andelen af potentielt smittede, risikoen for indlæggelse og død, samt vaccineeffektiviteten og andelen som bliver indlagt på intensiv afdeling og får respiratorbehandling. De følgende afsnit beskriver hvordan hver af disse parametre er blevet estimeret til at forme referencescenariet.

Overordnet set er det målet, at referencescenariet repræsenterer et gennemsnit af de to sæsoner 2022/23 og 2023/24.

### Demografi og vaccinationstilslutning

Som beskrevet ovenfor, bygger referencescenariet på befolkningssammensætningen og vaccinationstilslutningen i 2022/23 og 2023/24. Til denne opgørelse, anses borgere som "booster-vaccinerede" hvis de er blevet vaccineret mellem 1. september og 1. april i den pågældende sæson.

Befolkningssammensætningen og tilslutningsgraden til vaccination i hver aldersgruppe for de to sæsoner er vist i Tabel B8.

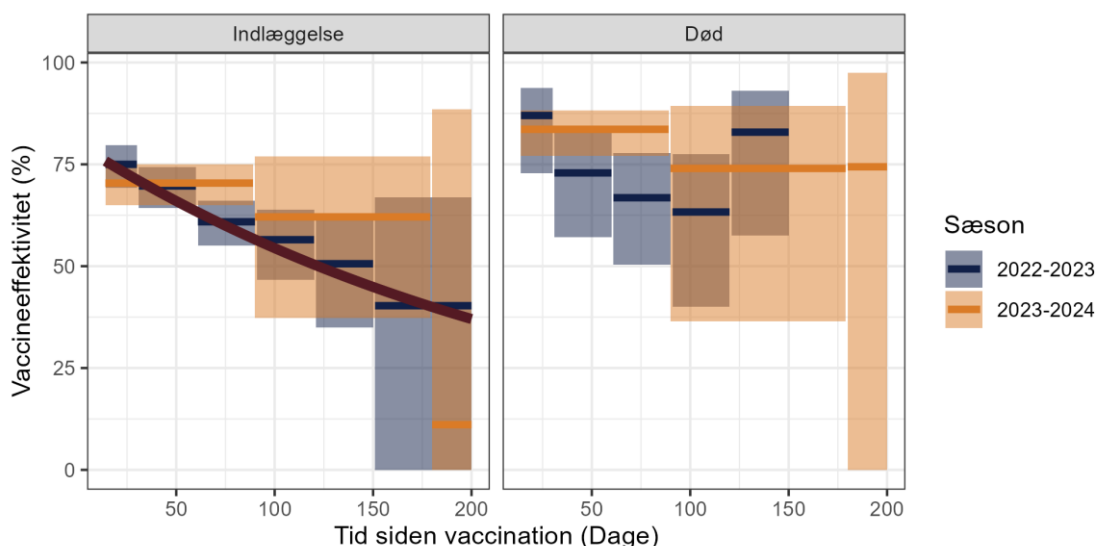
Tabel B8: Befolkning og booster-vaccinationstilslutning for 2022/23 og 2023/24 sæsonerne.

Aldersgruppe	2022/23			2023/24		
	Borgere	Booster-vaccinerede	Andel	Borgere	Booster-vaccinerede	Andel
00-04	312.161	6	0 %	307.708	14	0 %
05-09	305.796	88	0 %	309.720	66	0 %
10-14	332.290	380	0,1 %	323.952	189	0,1 %
15-19	345.735	3.075	0,9 %	349.465	1.059	0,3 %
20-24	372.036	9.189	2,5 %	372.195	2.863	0,8 %
25-29	408.812	16.890	4,1 %	408.784	6.546	1,6 %
30-34	390.545	19.715	5 %	401.840	9.110	2,3 %
35-39	343.110	18.655	5,4 %	354.105	8.155	2,3 %
40-44	346.118	23.226	6,7 %	341.338	9.487	2,8 %
45-49	384.190	49.468	12,9 %	379.166	14.781	3,9 %
50-54	392.281	221.525	56,5 %	391.281	24.264	6,2 %
55-59	419.145	274.132	65,4 %	419.066	40.162	9,6 %
60-64	356.733	265.306	74,4 %	365.104	69.581	19,1 %
65-69	325.139	270.456	83,2 %	325.973	230.758	70,8 %
70-74	299.604	262.215	87,5 %	297.033	234.290	78,9 %
75-79	283.585	252.617	89,1 %	288.611	235.410	81,6 %
80+	300.813	264.230	87,8 %	315.724	252.987	80,1 %

Der blev tilbudt vaccination til alle 50+-årige i 2022/23 og 65+-årige i 2023/24. Bemærk, at en væsentlig andel af hhv. aldersgruppen 45-49-årige i 2022/23 og 60-64-årige i 2023/24 modtager en booster-vaccination. Dette skyldes delvist anbefalingerne om, at borgere med øget risiko for alvorlig sygdom tilbydes en booster-vaccination, men også at aldersgrupperne opgøres pr. ultimo september i hvert år, og at borgerne tilbydes booster-vaccination, hvis de opnår den nedre aldersgrænse for gratis vaccination i løbet af vaccinationskampagnen.

### Vaccineeffektivitet

Referencescenariet har som mål at være et gennemsnit af 2022/23 og 2023/24 sæsonerne. Der er, som ses i Tabel B8, væsentlige forskelle i tilslutningen til vaccination mellem de to sæsoner. Ydermere er der også store tidlige forskelle i hvornår smittebølgerne har ramt befolkningen relativt til hvornår borgerne blev vaccineret. Siden efteråret 2021 har det været klart, at vaccineeffektiviteten er faldet med tid siden vaccination. For at kunne estimere et gennemsnitligt smittetryk for de to seneste sæsoner skal der derfor korrigeres for vaccineeffektiviteten (VE). Baseret på tidligere analyser er der ikke set signifikant forskel på vaccineres evne til at beskytte mod alvorlig sygdom og død mellem forskellige aldersgrupper når der korrigeres for komorbiditet. Estimerne for vaccineeffektiviteten mod indlæggelse pga. covid-19 vurderes at være robuste, mens estimerne mod død kan være påvirket af en række andre faktorer.



Figur B1: Estimerede vaccineeffektivitet over tid siden vaccination for beskyttelsen mod indlæggelse og død. De indtegnede mørkerøde linjer er parameteriseringen anvendt i referencescenariet.

De tidligere estimerede vaccineeffektiviteter mod indlæggelse og død er vist i Figur B1. Sammen med parameterisering af vaccineeffektiviteten.

Vaccineeffektiviteten mod indlæggelse, som anvendes i beregningerne, er givet ved:

Ligning 1: Vaccineeffektiviteten mod indlæggelse,  $t$  er tiden i dage siden booster-vaccination.

$$VE_{\text{indlæggelse}}(t) = VE_{\text{død}}(t) = 80\% * \exp\left(-t * \frac{\log(2)}{180 \text{ dage}}\right)$$

Som nævnt ovenfor er der udfordringer vedrørende beregning af vaccineeffektiviteten mod død.

Estimerne i Figur er for personer uden komorbiditeter og da der er benyttet en bred definition heraf, må andelen med komorbiditeter forventes at stige med alderen – samtidig sker de fleste dødsfald blandt de ældste.

Nedenstående beregning af risikoen for død givet infektion har været udført med forskellige vaccineeffektiviteter. Hvis  $VE_{\text{død}}$  antages at være meget høj, resulterer dette i inkonsistente estimater. Ved at antage samme vaccineeffektivitet mod død som mod indlæggelse fås derimod konsistente estimater (Dvs. overensstemmende estimater af risiko for død givet infektion af en person, som ikke har modtaget den seneste booster, på tværs af sæsoner og booster-status). Derfor antages vaccineeffektiviteten overfor død at være lig den der ses for indlæggelse.

### Andel smittede og risiko for indlæggelse og død

Parametrene, der beskriver referencescenariet, bygger på estimater af antal smittede borgere i hver aldersgruppe indenfor hver sæson. Der er imidlertid ikke længere retvisende data for antallet af smittede borgere, uanset alder, da man nu primært testes i forbindelse med et alvorligt forløb. Til gengæld antages testpraksis i forbindelse med indlæggelse fortsat at være retvisende for indlæggelser pga. covid-19 for alle aldersgrupper. For at kunne estimere mængden af smitte i forskellige aldersgrupper, regnes der baglæns fra de tilgængelige indlæggelsestal, der informerer om smitten i de forskellige aldersgrupper. For at kunne beregne smittetal på baggrund af disse indlæggelsestal, er der behov for et godt estimat af risikoen for indlæggelse givet at man smittes samt estimatet af vaccineeffektiviteten. Derfor opgøres antallet af positive tests samt indlæggelser pga. covid-19 for perioden 15/12/2021 til

1/6/2022. Rationalet er, at denne periode indeholder den første omikronbølge som er karakteriseret ved udbredt smitte samt en stor andel af testede individer (Se TabelB9). Perioden med den første omikronbølge gør det således muligt at estimere indlæggelsesrisikoen givet smitte. Endvidere antages det, at den første omikronvariant er repræsentativ for de varianter vi har haft sidenhen, hvorfor de beregnede indlæggelsesrisici også afspejler de seneste to sæsoner, 2022/23 og 2023/24.

Tabel B9: Positive SARS-CoV-2 tests og indlæggelser for den første omikronbølge.

Aldersgruppe	Booster vaccineret?	Første omikronbølge	
		Test positive	Indlæggelser
65-69	Ja	83.499	285
65-69	Nej	6.211	316
70-74	Ja	67.836	383
70-74	Nej	4.528	363
75-79	Ja	51.469	595
75-79	Nej	4.728	615
80+	Ja	38.603	1.140
80+	Nej	12.434	1.698

For at estimere sandsynligheden for indlæggelse givet smitte, estimeres først antallet af smittede fra de test-positive. Dette gøres, fordelt på aldersgrupper, vha. ovenstående data fra omikronbølgen. Disse data kombineres med en antagelse om, at 65 % af de smittede borgere blev testet positive i perioden, baseret på undersøgelser blandt bloddonorer fra samme tid. Dermed opnås et estimat for antallet af smittede i hver aldersgruppe.

Derfra tages der udgangspunkt i en gennemsnitlig periode på 75 dage mellem vaccination og infektion. Dette svarer til, at størstedelen af borgere over 65 år blev vaccineret i midten af november 2021 og smittet i begyndelsen af februar 2022. Med disse antagelser estimeres indlæggelsesrisikoen for ikke-booster-vaccinerede individer til referencescenariet (se TabelB11). Det er her valgt at udelade direkte estimater fra de ikke-vaccinerede borgere i denne periode, da gruppen antages at have en væsentligt anden adfærd, og dermed mørketal, end den vaccinerede gruppe.

Som nævnt anvender referencescenariet 2022/23 og 2023/24 sæsonerne som sit udgangspunkt. Derfor opgøres indlæggelser pga. covid-19 per 5-års aldersgruppe for 65+-årige og vaccinationsstatus til brug i simulationerne. På grund af diskretioneringskrav, kan ikke alle offentliggøres fordelt på vaccinationsstatus. I stedet opgøres indlæggelsestallene fordelt på aldersgruppe alene (se

Tabel B10).

Tabel B10: Indlæggelser i 2022/23 og 2023/24 sæsonen.

Aldersgruppe	2022/23			2023/24		
	Indlæggelser	Heraf indlagt på intensiv	Heraf brug af respirator	Indlæggelser	Heraf indlagt på intensiv	Heraf brug af respirator
65-69	556	35	11	370	25	10
70-74	859	37	8	563	34	12
75-79	1.369	68	12	1.003	55	16
80+	2.891	65	11	2.248	66	11

Siden starten af pandemien er der sket store fremskridt i behandlingen af personer indlagt pga. covid-19, fx er det en mindre andel, som har behov for intensiv behandling. I denne analyse antages det at estimater fra 2022/23 og 2023/24 sæsonerne er retvisende for smittede med behov for intensiv behandling herunder respirator.

Fra indlæggelsestallene er risikoen for indlæggelse på intensiv og indlæggelse på intensiv med respirator bestemt ved logistisk regression på ovenstående indlæggelsestal. Disse estimerede risici er opgjort i Tabel B11 og Tabel B12, hvor nedre og øvre angiver grænserne på et 95% konfidensinterval.

Tabel B11: Estimerede indlæggelsesrisici for individer, som ikke har modtaget indeværende sæsons booster, samt risikoen for indlæggelse på intensiv afdeling givet indlæggelse pga. covid-19 uanset vaccinationsstatus.

Aldersgruppe	Indlæggelse givet infektion	Intensiv behandling givet indlæggelse		
	Referenceværdi	Centralt	Nedre	Øvre
65-69	0,6 %	6,5 %	5 %	8,3 %
70-74	0,9 %	5 %	4 %	6,3 %
75-79	1,9 %	5,2 %	4,3 %	6,2 %
80+	4,7 %	2,5 %	2,1 %	3 %

Tabel B12: Estimerede risici for brug af respirator givet intensiv indlæggelse pga. covid-19.

Aldersgruppe	Booster vaccineret	Respirator givet intensiv behandling		
		Centralt	Nedre	Øvre
65-69	Ja	48,4 %	31,4 %	65,8 %
65-69	Nej	20,7 %	9,4 %	39,5 %
70-74	Ja	33,3 %	20,6 %	49 %
70-74	Nej	20,7 %	9,4 %	39,5 %
75-79	Ja	16,9 %	9,3 %	29 %
75-79	Nej	28,1 %	18,3 %	40,6 %
80+	Ja	15,7 %	9,2 %	25,4 %
80+	Nej	18,8 %	9,9 %	32,6 %

For referencescenariet skal nu estimeres, hvor stor en andel personer som blev smittet i hver aldersgruppe. Fra indlæggelsestallene for 2022/23 og 2023/24 sæsonerne samt indlæggelsesrisiko fra den første omikronbølge regnes der baglæns for at estimere andel smittede borgere i hver kombination af aldersgruppe og vaccinationsstatus. Her anvendes antagelser om at den typiske booster-vaccination fandt sted medio oktober, og at den typiske smitte dermed lå hhv. 90 og 45 dage senere baseret på tidspunktet hvor SARS-CoV-2 topper ifølge spildevandovervågningen. Den gennemsnitlige andel potentielt smittede på tværs af de to sæsoner for hver aldersgruppe udgør referencescenariets smittetryk som benyttes til simulationerne (se **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.B13**). Det bemærkes, at en væsentlig andel af de smittede har asymptomatiske forløb, hvorfor den reelle smittebyrde opleves væsentligt lavere.

Tabel B13: Referencescenariets aldersfordelte smittetryk (andele som potentielt smittes for SARS-CoV-2).

Aldersgruppe	Andel potentielt smittede
65-69	46,6 %
70-74	48,9 %
75-79	41,8 %
80+	34,4 %

For at estimere risikoen for død til referencescenariet, opgøres antallet af borgere som er døde indenfor 30 dage efter en positiv SARS-CoV-2 test for hver sæson fordelt på vaccinationsstatus og aldersgruppe. Bemærk at andelen af borgere i de booster vaccinerede grupper er væsentligt højere end i de ikke booster vaccinerede grupper.

Tabel B14: Dødsfald indenfor 30 dage af positiv SARS-CoV-2 test i 2022/23 og 2023/24 sæsonen.		2022/23	2023/24
Aldersgruppe	Booster vaccineret?	Døde	Døde
65-69	Ja	117	39
65-69	Nej	117	77
70-74	Ja	152	105
70-74	Nej	148	147
75-79	Ja	378	185
75-79	Nej	238	218
80+	Ja	1.261	647
80+	Nej	733	617

Disse opgørelser af døde i de to sæsoner kombineres med de estimerede smitteandele i aldersgrupperne for at estimere risikoen for død givet smitte. De estimerede risici er angivet i Tabel B15.

Tabel B15: Risikoen for død efter SARS-CoV-2 infektion fordelt på aldersgrupper.

Aldersgruppe	Død indenfor 30 dage
	Referenceværdi
65-69	0,2 %
70-74	0,4 %
75-79	0,8 %
80+	2,9 %

### Vaccinationsscenarier

Fokus for beregningerne er at undersøge forsat vaccination af ældre og hvordan forskellige aldersmæssige afgrænsninger for vaccination vil påvirke sygdomsbyrden fra covid-19. For de vaccinationsscenarier, som beregningerne bygger på, er udgangspunktet, at der i hver femårs-aldersgruppe opnås samme tilslutning som i 2023/24 sæsonen (se Tabel B6). I de enkelte scenarier afgrænses vaccination så til 65+-årige, 70+-årige, 75+-årige, 80+-årige og et scenarie uden vaccination (se Tabel B16). Vaccination af risikogrupper antages fortsat anbefalet for de under 65-årige, men dette er ikke en del af beregningerne. Hvis den aldersbetingede grænse for gratis vaccination hæves til over 65 år, må det forventes, at en del af de ældre som ikke længere tilbydes vaccination baseret på deres alder vil indgå i en/ flere risikogrupper og derfor fortsat være omfattet af den anbefaling, hvis den videreføres. Efter aftale med Sundhedsstyrelsen er dette ikke medtaget i beregningerne.

Tabel B16: Antallet af borgere i hver aldersgruppe som vaccineres i beregningerne for hvert vaccinationsscenarie.

Aldersgruppe	Vaccinationsscenario				
	65+ vaccineres	70+ vaccineres	75+ vaccineres	80+ vaccineres	Ingen vaccination
65-69	230.758	0	0	0	0
70-74	234.290	234.290	0	0	0
75-79	235.410	235.410	235.410	0	0
80+	252.987	252.987	252.987	252.987	0

### Simuleringer af fremtidige sæsoner

Som for influenza forventes der væsentlige variationer i både smitte og alvorlighed fra år til år. Det er ikke muligt at forudsige disse forhold da de antages at være variantafhængige, men det er nødvendigt at lave antagelser, som spænder forventede udfald. Dette gøres vha. en stokastisk simuleringsmetode. For hver af de (sandsynlige) fremtidige covid-19-sæsoner trækkes tilfældige tal som repræsenterer disse forhold og hvordan den simulerede sæson relaterer sig til referencescenariet. Disse tal er:

- Den relative smitsomhed, som ned/opjusterer andelen af hver aldersgruppe der smittes i løbet af sæsonen
- Den relative alvorlighed, som ned/opjusterer risikoen for indlæggelse og død.

Derudover vil der også være variation i hvornår vinterbølgen vil ramme, hvorfor der også trækkes et tidspunkt for toppen af vinterbølgen for sæsonen. Denne benyttes til at beregne vaccineeffektiviteten mod indlæggelse og død, når bølgen rammer.

Grundet uvisheden vedrørende ovennævnte forhold bygger beregningerne i høj grad på antagelser, og derfor bør der ikke laves sandsynlighedsteoretiske vurderinger af udfaldsrummet.

### Vedrørende smitsomhed i beregningerne

Det er forventningen, at fremtidige smittebølger også vil blive drevet af den yngre del af befolkningen, som ikke forventes at blive tilbudt vaccination. Her betyder evolutionen af SARS-CoV-2 meget både for smitsomhed og niveauet af krydsimmunitet i forhold til tidligere smittebølger og endelig betyder tid siden seneste, større smittebølge noget for hvor meget tidligere immunitet er vejet.

Samlet forventes fremtidige smittebølger at smitte mellem 50% og 150% af de smittede i referencescenariet. Denne parameter antages uniformt fordelt. Det bemærkes at referencescenariet inkluderer forskellige andele smittede i de forskellige aldersgrupper.

Det bemærkes at smittebølgens intensitet (andele som potentielt smittes) alene bestemmes i forhold til referencescenariet. Dvs. at antallet af udrullede vacciner ikke ændrer på eksponeringen i samfundet. Dette er en forsimplende antagelse baseret på at smitten forventes drevet frem af aldersgrupperne under 65 år. Effekten af denne antagelse er at smittebyrden undervurderes i scenarierne hvor der vaccineres færre end i 65+ vaccinationsscenarioet. Dermed undervurderes effekten af vaccinerne, hvilket giver en bias mod højere omkostninger.

### Vedrørende den relative alvorlighed i beregningerne

Siden starten af pandemien har der været flere ændringer i alvorligheden givet smitte. Dog har ændringerne været mindre siden omikron-varianten overtog ultimo 2021. Som for smitte, tages der udgangspunkt i en relativ ændring i alvorlighed i forhold til risikoen for indlæggelse pga. covid-19 og død i referencescenariet.

Samlet set forventes den fremtidige alvorlighed at være mellem 50% og 150% af referencescenariet og med status quo som det mest sandsynlige. Derfor antages en trekant-fordeling med mode i 100% og grænserne 50% og 150%. Når en trekants fordeling anvendes fremfor en uniform fordeling, er der mindre variation i alvorligheden i beregningerne; konkret er halvdelen af udfaldene mellem 85% og 115% versus 75% og 125% for den uniforme fordeling.

Andelen af personer, som er indlagt pga. covid-19, og får brug for intensiv behandling og respirator, forventes at følge referencescenariet. Bemærk at disse i referencescenariet blev bestemt med logistisk regression, og at referencescenariet dermed indeholder usikkerheder på disse risici. For hver af de simulerede sæsoner, trækkes risici fra de estimerede fordelinger til at repræsentere denne usikkerhed.

### Vedrørende vaccineeffektiviteten i simuleringerne

Begge de seneste sæsoner viser en tydelig vigende immunitet mod alvorlig sygdom og død. På den baggrund er det også forventningen, at vi i fremtiden vil se vigende immunitet i samme størrelsesorden som hidtil. I 2023/24 sæsonen kom den største smittebølge i december, dvs. relativt kort tid efter udrulningen af vaccination, mens smitten i 2022/23 sæsonen var spredt over en længere periode. Vi har set at SARS-CoV-2 kan give anledning til smitte hele året, men også at smittetoppene er højest i vintermånederne. På den baggrund forventes størstedelen af smitte også fremadrettet at være i vintermånederne og den gennemsnitlige vaccineeffektivitet mod indlæggelse vil derfor også være baseret på vaccineeffektiviteten i den periode, hvor smittebølgen toppe.

På den baggrund antages det, at fremtidige smittetoppe er uniformt fordelt over de tre vintermåneder. Fra 2022/23 og 2023/24 sæsonerne, har vi observeret at den typiske booster-vaccination ligger medio oktober. I beregningerne af de fremtidige sæsoner, regnes for hver sæson den gennemsnitlige vaccineeffektivitet  $VE_{indlæggelse}$  fra de pågældende antal dage mellem vaccination og smittetop.

Konkret findes  $VE_{indlæggelse}(t)$  og  $VE_{død}(t)$  ved at trække en dato,  $t$ , uniformt i perioden 1. december til 1. marts. Herefter findes  $VE$  estimater ved at indsætte i formlerne (se Ligning 1) under antagelse af at vaccinationer er foretaget 15. oktober. I praksis betyder det at der trækkes uniformt i intervallet [45; 135], hvilket giver en vaccineeffektivitet på [48%; 67%], idet der i udgangspunkt bruges 80% med halveringstid på 180 dage efter vaccination, som beskrevet i afsnittet om Vaccineeffektivitet.

### Beregninger

Beregningerne består af 10.000 sandsynlige fremtidige sæsoner baseret på overstående antagelser. Hver af disse sæsoner er beregnet ved *sampling* hvorved hver parameter trækkes ved brug af tilfældige tal fra deres respektive fordelinger (som beskrevet ovenfor). På denne måde udgør beregningerne eksempler på sandsynlige fremtidige sæsoner.

For hver fremtidig sæson er der således ét udfald af ovenstående parametre, hvorfra den estimerede byrde for hver aldersgruppe for hvert vaccinationsscenario beregnes:

$$(\text{Antal indlagte}) = \langle \text{Antal borgere} \rangle * \langle \text{Andel typisk smittede} \rangle * (\text{Relativ smitsomhed}) * \langle \text{Risiko for indlæggelse} \rangle * (\text{Relativ alvorlighed}) * [\langle \text{Andel booster-vaccinerede} \rangle * (1 - VE_{indlæggelse}(\text{tid for smittetop})) + \langle \text{Andel ikke-booster-vaccinerede} \rangle]$$
$$(\text{Antal indlagte på intensiv}) = (\text{Antal indlagte}) * (\text{Risiko for intensiv givet indlæggelse})$$
$$(\text{Antal indlagte med respirator}) = (\text{Antal indlagte på intensiv}) * (\text{Risiko for respirator givet intensiv indlæggelse})$$

$$(\text{Antal døde}) = \langle \text{Antal borgere} \rangle * \langle \text{Andel typisk smittede} \rangle * (\text{Relativ smitsomhed}) * \langle \text{Risiko for død} \rangle * (\text{Relativ alvorlighed}) * [\langle \text{Andel booster-vaccinerede} \rangle * (1 - VE\_død(\text{tid for smittetop})) + \langle \text{Andel ikke-booster-vaccinerede} \rangle]$$

Hvor parametre omsluttet af <...> er ens på tværs af de simulerede sæsoner, mens de resterende trækkes fra de respektive fordelinger. Konkret findes antal indlagte og antal døde som udfald af Poisson-fordelinger med ovenstående intensitet og adskilt i aldersgrupper og booster status. Tilsvarende benyttes binomialfordelingen til at simulere antallet af de indlagte, som kommer på intensiv og tilsvarende for antallet, som behandles med respirator.

### **Oplysninger om indlæggelsesvarighed**

Til at bistå de økonomiske beregninger opgøres indlæggelsesvarigheden fra 2023/24 sæsonen fordelt på aldersgruppe (hvis signifikant) og hvorvidt borgeren modtog en booster-vaccination før indlæggelse.

Med indlæggelse tælles de indlæggelser som klassificeres som en "Indlæggelse pga. covid-19"<sup>11</sup>.

Opgørelsen fremgår i Tabel B17.

Tabel B17: Indlæggelsesvarighed per aldersgruppe for dem har en "Indlæggelse pga. covid-19" i 2023/24 sæsonen.

---

<sup>11</sup> <https://www.ssi.dk/-/media/cdn/files/fokusrapport---opdateret-definition-af-aarsag-til-indlaeggelse---10082022.pdf>

Aldersgruppe	Udfald	Ikke booster-vaccinerede		booster-vaccinerede	
		Percentil/middelværdi	Dage	Percentil/middelværdi	Dage
65-69	Indlæggelse	0	0	0	0
65-69	Indlæggelse	25	2	25	2
65-69	Indlæggelse	50	4	50	3
65-69	Indlæggelse	75	7	75	7
65-69	Indlæggelse	100	46	100	78
65-69	Indlæggelse	Middel	5,8	Middel	6,4
70-74	Indlæggelse	0	0	0	0
70-74	Indlæggelse	25	2	25	2
70-74	Indlæggelse	50	4	50	3
70-74	Indlæggelse	75	7	75	6
70-74	Indlæggelse	100	35	100	40
70-74	Indlæggelse	Middel	5,7	Middel	5
75-79	Indlæggelse	0	0	0	0
75-79	Indlæggelse	25	2	25	2
75-79	Indlæggelse	50	4	50	3
75-79	Indlæggelse	75	7	75	6
75-79	Indlæggelse	100	95	100	81
75-79	Indlæggelse	Middel	6	Middel	5,7
80+	Indlæggelse	0	0	0	0
80+	Indlæggelse	25	2	25	2
80+	Indlæggelse	50	4	50	4
80+	Indlæggelse	75	7	75	6
80+	Indlæggelse	100	85	100	40
80+	Indlæggelse	Middel	6	Middel	5,2
65+	ICU	0	0	0	0
65+	ICU	25	2	25	2
65+	ICU	50	5	50	5
65+	ICU	75	10,5	75	9
65+	ICU	100	104	100	73
65+	ICU	Middel	9	Middel	7,8
65+	Respirator	0	1	0	1
65+	Respirator	25	3	25	4
65+	Respirator	50	8	50	7
65+	Respirator	75	13,5	75	12,8
65+	Respirator	100	54	100	65
65+	Respirator	Middel	11	Middel	11,4

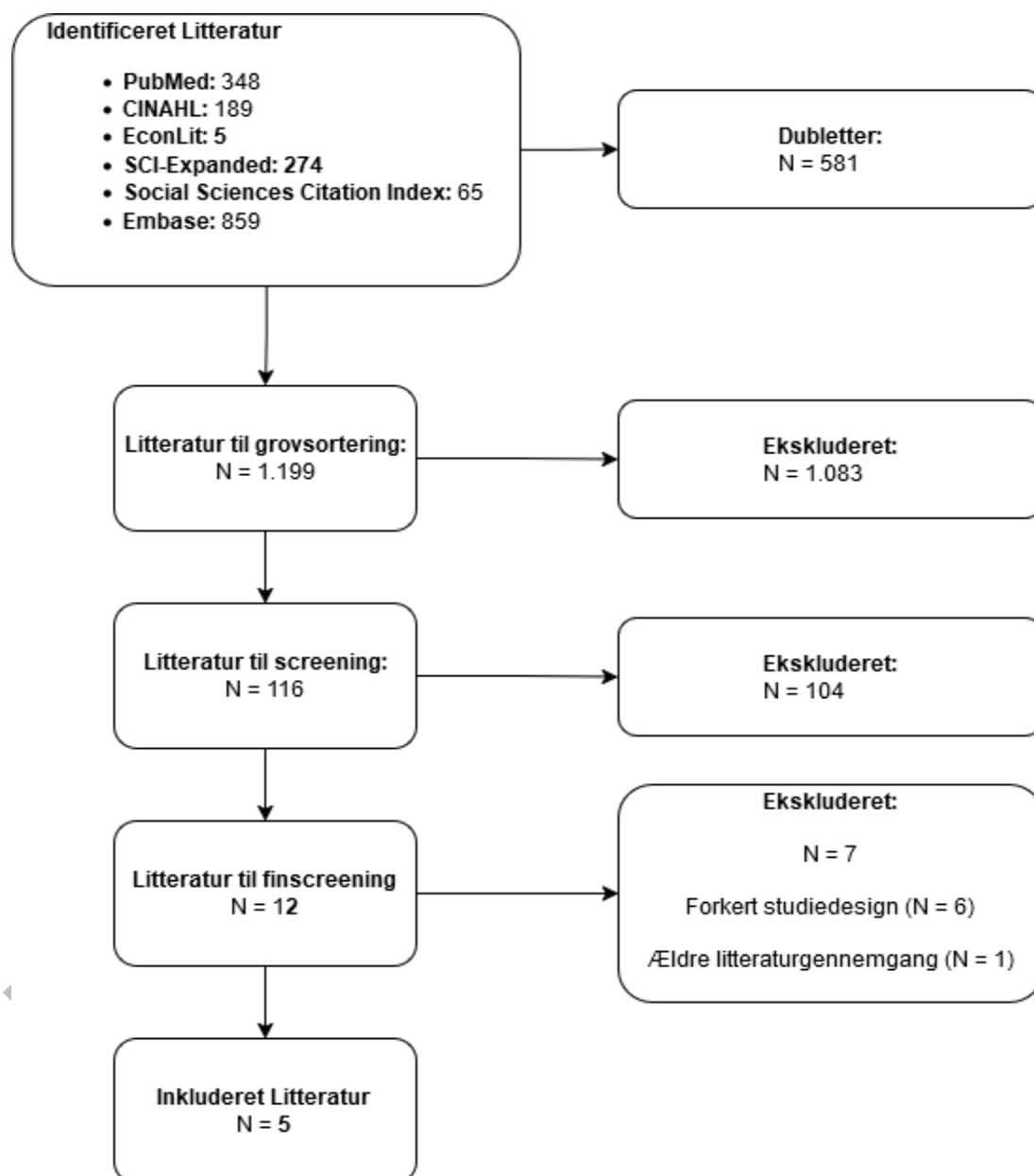
Bemærk, at der i den anvendte datakilde ikke er opgjort hvornår en patient er frakoblet respiratoren, så flytning fra intensiv benyttes som proxy, hvilket gør, at den sande varighed af respirator behandling vil være kortere for mange af patienterne.

HØRINGSVERSION

## Bilag 5: Bilag til kapitlet om sundhedsøkonomi

### Flowchart og oversigt over inkluderet litteratur vedrørende effekt af COVID-19-vaccination

Figur B1 Flowchart, systematiske reviews og primærlitteratur



### Søgeprotokollen

Tabel B18 Søgeprotokollen til indsamlingen af nyere cost-effectiveness COVID-19-litteratur i MTV'en

Database	Forskningsdatabasen, NORA, DIVA, SwePub, Libris, Oria(Bibsys), WHO, CDR/HTA
----------	---

	database, Trip database, Pubmed (inkl. Cochrane Reviews), Embase, Cinahl, Science Citat Index/SSCI
Søgeord	covid-19, corona virus, corona, vaccine, vaccination, immunization, cost-effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA), cost-benefit analysis (CBA), economic evaluation, economic study
Sprog	Engelsk, Dansk
Periode	September 2022 – Juli 2024

### Inkluderede studiers karakteristika

Tabel B19

Forfatter og Titel	År	Land	Studiedesign	Gruppe	Studiepopulation	Tidshorisont	Instrument	Diskontering	Effekt mål	Konklusion
<b>Forfatter:</b> Katarzyna Orlewska <b>Titel:</b> Cost-effectiveness analysis of COVID-19 vaccination in Poland	2021	Polen	<b>Model:</b> Markov Model <b>Studie:</b> CEA <b>Perspektiv:</b> Sundheds systemet	<b>Intervention:</b> COVID-19 vaccine <b>Kontrol:</b> : Ingen vaccine	Befolkningen Alle over 18.	1 år	EQ-5D-3L	3,50 %	QALY, ICER	<b>ICER:</b> 10.920 kr. <b>Konklusion:</b> Vaccination er omkostningseffektivt ved almindeligt brugt betalingsvilje pr. QALY.
<b>Forfatter:</b> Ashleigh R. Tuite <b>Titel:</b> Quantifying the economic gains associated with COVID-19 vaccination in the Canadian population: A cost-benefit analysis	2023	Canada	<b>Model:</b> Ukendt <b>Studie:</b> CBA <b>Perspektiv:</b> Samfunds økonomisk	<b>Intervention:</b> COVID-19 vaccine <b>Kontrol:</b> : Ingen vaccine	Befolkningen Alle over 18.	Livstid	Ukendt	1,50 %	Nutidsværdi	<b>Nutidsværdi:</b> 1.475 (mia. kr.) <b>Konklusion:</b> Vaccination er omkostningssparende

Forfatter og Titel	År	Land	Studiedesign	Gruppe	Studiepopulation	Tidshorisont	Instrument	Diskontering	Effekt mål	Konklusion
<b>Forfatter:</b> Javier Mar <b>Titel:</b> Cost-Effectiveness Analysis of Vaccines for COVID-19 According to Sex, Comorbidity and Socioeconomic Status: A Population Study	2023	Baskerlandet	<b>Model:</b> SHARUCD <b>Studie:</b> CEA <b>Perspektiv:</b> Sundheds systemet	<b>Intervention:</b> COVID-19 vaccine <b>Kontrol:</b> Ingen vaccine	Befolkningen Alle over 18.	6 måneder	EQ-5D-5L	3,50 %	QALY, ICER	<b>ICER:</b> 5.350 kr. ved brug af listepreiser for vaccinen. Negativ ICER ved antagelse om rabat. <b>Konklusion:</b> Vaccination er omkostningseffektivt.
<b>Forfatter:</b> Michele A. Kohli <b>Titel:</b> The potential clinical impact and cost-effectiveness of the updated COVID-19 mRNA fall 2023 vaccines in the United States	2023	USA	<b>Model:</b> SEIR <b>Studie:</b> CEA <b>Perspektiv:</b> Sundheds systemet, Samfunds økonomisk	<b>Intervention:</b> COVID-19 vaccine <b>Kontrol:</b> Ingen vaccine	Befolkningen Alle over 18.	1 år	Ukendt	3 %	QALY, ICER	<b>ICER:</b> Op til 51.500 kr. <b>Konklusion:</b> Vaccination er omkostningseffektivt
<b>Forfatter:</b> Keya Joshi <b>Titel:</b> Clinical impact and cost-effectiveness of the updated COVID-19	2023	Tyskland	<b>Model:</b> SEIR <b>Studie:</b> CEA <b>Perspektiv:</b> Sundheds systemet, Samfunds	<b>Intervention:</b> COVID-19 vaccine <b>Kontrol:</b> Ingen vaccine	Alle over 60 år. Højrisikogrupper 30-59 år.	1 år	Ukendt	3 %	QALY, ICER	<b>ICER:</b> 3.580 kr. <b>Konklusion:</b> Vaccination er omkostningseffektivt

Forfatter og Titel	År	Land	Studiedes ign	Gruppe r	Studiepopu lation	Tidshoris ont	Instrum ent	Diskonter ing	Effekt mål	Konklusio n
mRNA Autumn 2023 vaccines in Germany			økonomis k							

### **Ekskluderet litteratur under finscreening**

Chang, E., Li, H., Zheng, W., Zhou, L., Jia, Y., Gu, W., Cao, Y., Zhu, X., Xu, J., Liu, B., You, M., Liu, K., Wang, M. and Huang, W. (2024) 'Economic Evaluation of COVID-19 Immunization Strategies: A Systematic Review and Narrative Synthesis', *Applied health economics and health policy*, 22(4), pp. 457–470 Available at: 10.1007/s40258-024-00880-6.

Fu, Y., Zhao, J., Han, P., Zhang, J., Wang, Q., Wang, Q., Wei, X., Yang, L., Ren, T., Zhan, S. and Li, L. (2023) 'Cost-effectiveness of COVID-19 vaccination: A systematic review', *Journal of evidence-based medicine*, 16(2), pp. 152–165 Available at: 10.1111/jebm.12525.

Kirson, N., Swallow, E., Lu, J., Mesa-Frias, M., Bookhart, B., Maynard, J., Shivdasani, Y. and Lefebvre, P. (2022) 'The societal economic value of COVID-19 vaccines in the United States', *Journal of Medical Economics*, 25(1), pp. 119–128 Available at: 10.1080/13696998.2022.2026118.

Li, R., Liu, H., Fairley, C.K., Ong, J.J., Guo, Y., Zou, Z., Xie, L., Zhuang, G., Li, Y., Shen, M. and Zhang, L. (2022) 'mRNA-based COVID-19 booster vaccination is highly effective and cost-effective in Australia', *medRxiv*, Available at: 10.1101/2022.05.08.22274797.

Marcellusi, A., Fabiano, G., Sciattella, P., Andreoni, M. and Mennini, F.S. (2022) 'The Impact of COVID-19 Vaccination on the Italian Healthcare System: A Scenario Analysis', *Clinical Drug Investigation*, 42(3), pp. 237–242 Available at: 10.1007/s40261-022-01127-9.

Patenaude, B. and Ballreich, J. (2022) 'Modeling the potential economic benefits of an oral SARS-CoV-2 vaccine during an outbreak of COVID-19', *BMC public health*, 22(1), pp. 1792–y Available at: 10.1186/s12889-022-14148-y.

Zeinab, D., Shahin, N., Fateme, M. and Saeed, B.F. (2024) 'Economic evaluation of vaccination against COVID-19: A systematic review', *Health Science Reports*, 7(2), pp. e1871 Available at: 10.1002/hsr2.1871.

## Parameterestimer til sundhedsøkonomiske beregninger

### Anvendte DRG-takster

Tabel B20 Anvendte DRG-takster og vaccinationspriser. Tabellen angiver de DRG-takster og vaccinepriser, der er brugt i analysen. Vaccinepriserne er leveret af Sundhedsstyrelsen. DRG-takster er fra (Sundhedsdatastyrelsens) takstvejledning.

Ydelse	DRG-kode	Beskrivelse	Takst
ITA	04MA13	Lungebetændelse og pleuritis, pt. mindst 60 år	43.907 kr.
Indlæggelse	18MA05	Virussygdomme, pt. mindst 18 år, m. kompl. faktorer	41.092 kr.
Indlæggelse	18MA06	Virussygdomme, pt. mindst 18 år, u. kompl. faktorer	29.083 kr.
Respirator	26MP11	Intensiv gruppe I: Simpelt organsvigt i et eller to organer	372.181 kr.
Vaccine		Vaccinepris 420 kr., administrationsomkostninger 110 kr.	520 kr.
Vaccine		Vaccinepris 110 kr., administrationsomkostninger 110 kr.	220 kr.

### Modelparametre

#### Vaccinationsdækning

Vaccinationsdækning modelleres som andelen af den modtagelige befolkning, der bliver vaccineret, hvilket reducerer sandsynligheden for at blive smittet ved eksponering. Denne parameter kan stratificeres efter demografiske grupper eller justeres for vaccineeffektivitet for at afspejle forskelle i beskyttelse. I Tabel B21 er parametrene for vaccinationsdækningen angivet for sæson 2022/2023 og 2023/2024, som modellen bruger.

Tabel B21 Vaccinationsdækning i sæson 2022/2023 og 2023/2024

Aldersgruppe	Vaccinationsdækning 2022/2023	Vaccinationsdækning 2023/2024
65-69 år	83,2 %	70,8 %
70-74 år	87,5 %	78,9 %
75-79 år	89,1 %	81,6 %
80+ år	87,8 %	80,1 %

Kilde: SSI (Se Bilag 2).

### Indlæggelsesrater

Indlæggelsesrater angiver andelen af smitsomme personer, der kræver medicinsk behandling, og er ofte alders- eller risikospecifikke for at tage højde for variationer i sygdommens alvorlighed. Denne parameter bruges til at forudsige ressourceforbrug, såsom behovet for sengepladser og intensiv behandling. I Tabel B22 er parametrene for indlæggelse og brug af mekanisk ventilation angivet.

Tabel B22 Indlæggelsesrater på tværs af aldersgruppe. Indlæggelse dækker over hospitalsindlæggelser, mens ITA dækker over indlæggelser på intensivafdelingen blandt indlagte. Respiratorraten dækker over andelen af indlagte på intensivafdelingen, der får mekanisk ventilation.

Aldersgruppe	Indlæggelse	ITA	Respirator
65-69 år	0,6 %	6,5 %	48,4 %
70-74 år	0,9 %	5 %	33,3 %
75-79 år	1,9 %	5,2 %	16,9 %
80+ år	4,7 %	2,5 %	15,7 %

Kilde: SSI (Se Bilag 2).

Disse parametre er betingede sandsynligheder. 0,6 % af de 65-69-årige bliver indlagt med COVID-19, hvoraf 6,5 % af disse bliver overført til intensivafdelingen; og her får 48,4 % brug for mekanisk ventilation.

### Mortalitet

Mortalitet beskriver andelen af indlagte eller smitsomme personer, der dør af sygdommen. Disse rater påvirkes af faktorer som alder, comorbiditeter og adgang til sundhedsydelser. Sammen giver disse parametre en helhedsorienteret ramme for at vurdere sygdomsforløbet og effekten af folkesundhedsinterventioner, som fx vaccinationskampagner og prioritering af sundhedsressourcer. I Tabel er parametrene for mortalitet angivet.

Tabel B23 Dødeligheden blandt COVID-19-smittede fordelt på aldersgruppe. Dødeligheden er opgjort som alle dødsfald, uanset årsag, inden for 30 dage efter bekræftet COVID-19-smitte

Aldersgruppe	Mortalitet
65-69	0,2 %
70-74	0,4 %
75-79	0,8 %
80+	2,9 %

Kilde: SSI (Se Bilag 2).