

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET
Krisestab HOD
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.: Covid-19 oppdrag
Vår ref.: 21/13200-11
Saksbehandler: Ingebjørg Skrindo
Dato: 12.05.2021

Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 441C om den indiske virusvarianten

OPPSUMMERING

- FHI har utarbeidet rapport om den indiske virusvarianten, SARS-CoV-2 virus som hører inn under Pango Lineage B.1.617. Den mest utbredte varianten er B.1.617.2.
- FHI følger WHO og anser de tre virusvariantene under B.1.617 som bekymringsvarianter Variant of Concern (VOC).
- FHI vurderer at viruset sannsynligvis er mer smittomt enn villtypevirus, og at man må ta høyde for at det har samme smittsomhet som den engelske virusvarianten.
- FHI vurderer at intensivert TISK i kombinasjon med ekstra tiltak innført for å begrense importsmitte vil være tilstrekkelig for å redusere risikoen for spredning med ny variant i Norge.
- FHI vurderer at vaksinene vil gi beskyttelse mot alle kjente utbredte virusvarianter, selv om det kan være noe ulik grad av beskyttelse mot de mest muterte variantene.
- HelseDirektoratet og FHI anbefaler at innreisende fra Storbritannia kan behandles som innreisende fra EØS/Schengen fordi smittesituasjonen og utbredelsen av virusmutasjoner i Storbritannia er oversiktlig og publiseres jevnlig.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.
direktør

Ingebjørg Skrindo
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:
FOLKEHELSEINSTITUTTET, Utbrudd @fhi.no

HelseDirektoratet

Avdeling kommunale helse- og omsorgstjenester
Ingebjørg Skrindo

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20
Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helseDirektoratet.no

Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 441C om den indiske virusvarianten

Oppsummering

- FHI har utarbeidet rapport om den indiske virusvarianten, SARS-CoV-2 virus som hører inn under Pango Lineage B.1.617. Den mest utbredte varianten er B.1.617.2.
- FHI følger WHO og anser de tre virusvariantene under B.1.617 som bekymringsvarianter Variant of Concern (VOC).
- FHI vurderer at viruset sannsynligvis er mer smittsomt enn villtypevirus, og at man må ta høyde for at det har samme smittsomhet som den engelske virusvarianten.
- FHI vurderer at intensivert TISK i kombinasjon med ekstra tiltak innført for å begrense importsmitte vil være tilstrekkelig for å redusere risikoen for spredning med ny variant i Norge.
- FHI vurderer at vaksinene vil gi beskyttelse mot alle kjente utbredte virusvarianter, selv om det kan være noe ulik grad av beskyttelse mot de mest muterte variantene.
- HelseDirektoratet og FHI anbefaler at innreisende fra Storbritannia kan behandles som innreisende fra EØS/Schengen fordi smittesituasjonen og utbredelsen av virusmutasjoner i Storbritannia er oversiktlig og publiseres jevnlig.

Oppdraget fra Helse- og omsorgsdepartementet

Oppdrag 441 C

HelseDirektoratet bes i samarbeid med FHI om å utarbeide en rapport om den indiske virusvarianten der minimum følgende punkter vurderes:

1. Utbredelsen av den indiske virusvarianten
2. Den indiske virusvariantens smitteegenskaper, herunder en sammenligning med andre virusvarianter (VOC/VOI)
3. Hva er vaksineeffekten på den indiske virusvarianten?
4. Hva er sykdomsfremkallende egenskap, herunder om den gir mer sykdom i yngre aldersgrupper?
5. Hvis UK antar at den indiske virusvarianten vil dominere der i løpet av snau to måneder, vil det da være behov for jevnlig revurdering av gårsdagens råd fra etatene om å behandle UK som EU landene ved innreise?
6. Er det andre virusvarianter med lignende egenskaper som også bør vurderes på tilsvarende måte som den indiske varianten?

Frist: Tirsdag 11. mai kl. 12

Kontaktperson: Stig Atle Vange (stig-atle.vange@hod.dep.no)

Bakgrunn

Den indiske virusvarianten av SARS-CoV-2 (B.1.617) har skapt bekymring den siste tiden, og har ført til innstramning av innreisekontrollen i mange land, inkludert Norge. Dette er spesielt drøftet i *oppdrag 441 om situasjonen i India og eventuelle behov for skjerpende innreisetiltak*.

HOD ønsker derfor en rapport om denne virusvarianten, spesielt om utbredelse, smitteegenskaper, vaksineeffekt og sykdomsfremkallende effekt. I tillegg ønsker HOD en vurdering om det er nødvendig med jevnlig vurdering av hvorvidt Storbritannia kan behandles som land innen EØS/Schengen, og om det er andre virusvarianter som bør vurderes på tilsvarende måte som den indiske varianten.

FHI har utarbeidet en rapport som er gjennomgått av Helsedirektoratet.

Viktig informasjon om besvarelsen:

Svar på oppdraget er gitt etter fristen med godkjenning fra HOD for å avvende rapport fra WHO samme dag med ny vurdering av Indisk variant som bekymringsvariant –VOC. Samme dag 11. mai, ble det publisert en vurdering fra ECDC og en fra WHO som konkluderer forskjellig. ECDC vurderer ikke de indiske variantene som bekymringsvarianter, mens WHO vurderer alle tre varianter som bekymringsvarianter. FHI gjør samme vurdering som WHO og svar på oppdraget tar derfor dette som utgangspunkt.

Andre relevante oppdrag

441 - Om situasjonen i India og eventuelle behov for skjerpene innreisetiltak.

441B - Tilleggsoppdrag om Storbritannia

Faglig underlag fra Folkehelseinstituttet

Oppsummering av rapporten:

Det er flere ulike nye SARS-CoV-2 varianter i India og derfor lite hensiktsmessig å betegne virusene som “den indiske varianten”. Den virusvarianten som nå tydeligst gir økt smitte i India og spredning til europeiske land er hovedsakelig B.1.617.2. Det er ennå meget få studier på virusvarianten og vurderingene er derfor gjort på bakgrunn av kjente mutasjonsendringer og spredning i India samt smitte i Storbritannia og Danmark. Varianten har inntil nå vært vurdert som en interessevariant (VOI-Variant of Interest) av ECDC og WHO på grunn av smitten i India, men ble fra 6. mai vurdert av Public Health England (PHE) som en bekymringsvariant (VOC-Variant of Concern) på bakgrunn av smittespredningen i India, mange importtilfeller og lokal smittespredning i Storbritannia. Det knytter seg likevel noe usikkerhet til hvor reell den lokale smittespredningen er på et så tidlig tidspunkt.

- [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 10](#))

WHO annonserte 10. mai at de nå vurderer den globalt som en VOC og har i sin epidemiologiske situasjonsrapport 11. mai vurdert at alle tre undergruppene av B.1.617 vurderes som bekymringsvariant VOC. De gjør endringen på bakgrunn av at det nå finnes noe antydning til økt smitteevne og hurtig økning i prevalens i flere land, mulig redusert effekt av Bamlanivimab, et monoklonalt antistoff brukt for behandling av Covid-19 og noe redusert virus nøytralisasjon. WHO velger per nå ikke å skille mellom de tre undergruppene av virus i B.1.617 på bakgrunn av manglende informasjon for de forskjellige undergruppene.

- [WHO weekly epidemiological update on COVID-19, 11 May 2021](#)

ECDC har i sin risikovurdering samme dag vurdert at ingen av de indiske B.1.617 variantene er VOC, men fremdeles vurderes som VOI på bakgrunn av manglende informasjon.

- [Threat Assessment Brief: Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA](#)

FHI velger å gjøre samme vurderinger som WHO og anser nå de tre indiske virusvariantene under B.1.617 som bekymringsvarianter VOC.

En endring i status fra en interessevariant til en bekymringsvariant får i Norge i dag ingen konsekvenser for håndteringen av utbrudd og smittetilfeller. FHI vurderer at intensivert TISK i kombinasjon med ekstra tiltak innført for å begrense importsmitte vil være tilstrekkelig for å redusere risikoen for spredning med ny variant i Norge gjennom import. Det er likevel viktig at eventuell lokal smittespredning oppdages tidlig, blant annet for å ha et best mulig situasjonsbilde. En endring fra VOI til VOC vil gi økt fokus for påvisning

av disse variantene i testing og innrapportering til nasjonal overvåking. Det gir også en bedre mulighet for rapportering av tilfeller internasjonalt som igjen bidrar til økt oversikt og forståelse av nye bekymringsvarianter som er viktige i videre vurderinger av risiko.

Det er per i dag ikke informasjon som tilsier at vaksinasjon ikke skal gi god nok beskyttelse mot de indiske virusvariantene.

FHI har i oppdrag 438 argumentert med at det er mulig å holde oversikt over smittesituasjonen i Storbritannia på lik linje med EØS/Schengen og at disse landene derfor kan behandles likt. **Det er derfor ikke grunn til å revurdere rådet om å behandle UK som EU-landene ved innreise.**

Rapporten er vedlagt i sin helhet.

Helsedirektoratets vurdering

For oppdragets punkter 1-4 og 6 viser Helsedirektoratet til rapport utarbeidet til FHI: Helsedirektoratet har ikke ytterligere informasjon å tillegge.

Når det gjelder punkt 5 "*Hvis UK antar at den indiske virusvarianten vil dominere der i løpet av snaue to måneder, vil det da være behov for jevnlig revurdering av gårsdagens råd fra etatene om å behandle UK som EU landene ved innreise?*" viser Helsedirektoratet til FHI sitt underlag til dette oppdraget og til besvarelsen for oppdrag 441B i tillegg til oppdrag 438 som leveres i dag.

Det er god oversikt over smittesituasjonen i EØS/Schengen og Storbritannia. Storbritannia publiserer fortløpende oversikter over sin situasjon inkludert overvåking av nye virusmutasjoner på samme måte som det gjøres for EØS-Schengen landene. Helsedirektoratet og FHI vil derfor raskt kunne endre sine råd dersom smittesituasjonen i Storbritannia endrer seg, på lik linjen med slik de vil gjøre for landene i EØS/Schengen. Dette er i motsetning til andre land utenfor EØS/Schengen der muligheten til å overvåke smittesituasjonen er mer utfordrende.

Helsedirektoratet konkluderer derfor fortsatt med at innreisende fra Storbritannia kan behandles som innreisende fra EØS/Schengen.

Vedlegg

Rapport om den indiske virusvarianten ved FHI

Oppdrag 441C – rapport om den indiske virusvarianten

Det vises til svar på oppdrag 441 og 441B angående smittesituasjonen i India og tiltak ved innreise. Departementet ønsker en mer omfattende vurdering angående den virusvarianten som nå dominerer i India.

Oppdrag

Helsedirektoratet bes i samarbeid med FHI om å utarbeide en rapport om den indiske virusvarianten der minimum følgende punkter vurderes:

- 1. Utbredelsen av den indiske virusvarianten*
- 2. Den indiske virusvariantens smitteegenskaper, herunder en sammenligning med andre virusvarianter (VOC/VOI)*
- 3. Hva er vaksineeffekten på den indiske virusvarianten?*
- 4. Hva er sykdomsfremkallende egenskap, herunder om den gir mer sykdom i yngre aldersgrupper?*
- 5. Hvis UK antar at den indiske virusvarianten vil dominere der i løpet av snau to måneder, vil det da være behov for jevnlig revurdering av gårdsdagens råd fra etatene om å behandle UK som EU landene ved innreise?*
- 6. Er det andre virusvarianter med lignende egenskaper som også bør vurderes på tilsvarende måte som den indiske varianten?*

Frist: Tirsdag 11. mai kl. 12- utsatt til 12. mai i påvente av informasjon fra WHO.

Kontaktperson: Stig Atle Vange stig-atle.vange@hod.dep.no

Svar på oppdraget er gitt etter fristen med godkjenning fra HOD for å avvende rapport fra WHO samme dag med ny vurdering av Indisk variant som bekymringsvariant –VOC. Samme dag 11. mai, ble det publisert en vurdering fra ECDC og en fra WHO som konkluderer forskjellig. ECDC vurderer ikke de indiske variantene som bekymringsvarianter, mens WHO vurderer alle tre varianter som bekymringsvarianter. FHI gjør samme vurdering som WHO og svar på oppdraget tar derfor dette som utgangspunkt.

Folkehelseinstituttets vurdering

Oppsummering

Det er flere ulike nye SARS-CoV-2 varianter i India og derfor lite hensiktsmessig å betegne virusene som “den indiske varianten”. Den virusvarianten som nå tydeligst gir økt smitte i India og spredning

til europeiske land er hovedsakelig B.1.617.2. Det er ennå meget få studier på virusvarianten og vurderingene er derfor gjort på bakgrunn av kjente mutasjonsendringer og spredning i India samt smitte i Storbritannia og Danmark. Varianten har inntil nå vært vurdert som en interessevariant (VOI-Variant of Interest) av ECDC og WHO på grunn av smitten i India, men ble fra 6. mai vurdert av Public Health England (PHE) som en bekymringsvariant (VOC-Variant of Concern) på bakgrunn av smittespredningen i India, mange importtilfeller og lokal smittespredning i Storbritannia. Det knytter seg likevel noe usikkerhet til hvor reell den lokale smittespredningen er på et så tidlig tidspunkt.

- [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 10](#)

WHO annonserte 10. mai at de nå vurderer den globalt som en VOC og har i sin epidemiologiske situasjonsrapport 11. mai vurdert at alle tre undergruppene av B.1.617 vurderes som bekymringsvariant VOC. De gjør endringen på bakgrunn av at det nå finnes noe antydning til økt smitteevne og hurtig økning i prevalens i flere land, mulig redusert effekt av Bamlanivimab, et monoklonalt antistoff brukt for behandling av Covid-19 og noe redusert virus nøytralisasjon. WHO velger per nå ikke å skille mellom de tre undergruppene av virus i B.1.617 på bakgrunn av manglende informasjon for de forskjellige undergruppene.

- [WHO weekly epidemiological update on COVID-19, 11 May 2021](#)

ECDC har i sin risikovurdering samme dag vurdert at ingen av de indiske B.1.617 variantene er VOC, men fremdeles vurderes som VOI på bakgrunn av manglende informasjon.

- [Threat Assessment Brief: Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA](#)

FHI velger å gjøre samme vurderinger som WHO og anser nå de tre indiske virusvariantene under B.1.617 som bekymringsvarianter VOC.

En endring i status fra en interessevariant til en bekymringsvariant får i Norge i dag ingen konsekvenser for håndteringen av utbrudd og smittetilfeller. FHI vurderer at intensivert TISK i kombinasjon med ekstra tiltak innført for å begrense importsmitte vil være tilstrekkelig for å redusere risikoen for spredning med ny variant i Norge gjennom import. Det er likevel viktig at eventuell lokal smittespredning oppdages tidlig, blant annet for å ha et best mulig situasjonsbilde. En endring fra VOI til VOC vil gi økt fokus for påvisning av disse variantene i testing og innrapportering til nasjonal overvåking. Det gir også en bedre mulighet for rapportering av tilfeller internasjonalt som igjen bidrar til økt oversikt og forståelse av nye bekymringsvarianter som er viktige i videre vurderinger av risiko.

Det er per i dag ikke informasjon som tilsier at vaksinasjon ikke skal gi god nok beskyttelse mot de indiske virusvariantene.

FHI har i oppdrag 438 argumentert med at det er mulig å holde oversikt over smittesituasjonen i Storbritannia på lik linje med EØS/Schengen og at disse landene derfor kan behandles likt. **Det er derfor ikke grunn til å revurdere rådet om å behandle UK som EU-landene ved innreise.**

Bakgrunn

Smittesituasjonen i India er alvorlig, og det var først i februar 2021 at India startet å få bedre oversikt over forekomst av virusvarianter. Indiske tilfeller teller nå nesten halvparten av alle smittetilfeller i verden forrige uke og en fjerdedel av alle dødstall. Populasjonen er på ca. 1,4 milliarder og om lag 269 millioner av disse er vaksinert. I februar, da antall nye smittetilfeller lå under 10 000 pr. dag, ble de fleste smittevernrestriksjoner opphevet og igjen kunne store folkemasser samles, men sent i mars økte det på igjen og har lagt på opp mot 400 000 tilfeller pr dag. Tallene kan også være høyere da testkapasiteten nå er sprengt. Selv om dødstallene er høye så ligger ikke antall bekreftede dødsfall pr million innbygger høyere enn i mange andre land (India 2,8, Brasil 9,9, Europa 3,2, Norge 0,3) (ourworldindata.org), men det er sannsynlig at mørketall er større enn i europeiske land.

Det er ennå for tidlig å konkludere om smittesituasjonen i India skyldes nye virusvarianter eller andre forhold. Men fordi viruset har en rekke viktige mutasjoner i overflateproteinet Spike og det åpenbart har god spredningsevne, er det viktig å følge ekstra godt med på hvordan denne virusvarianten oppfører seg også i andre land. Selv om det er for lite data nå til å konkludere på virulens og beskyttelse av vaksine, er det sannsynlig at viruset har økt smitteevne og det kan være antydning til noe redusert effekt av vaksine. Hvordan smitteevnen er sammenlignet med andre VOC er ennå ikke kjent, men PHE vurderer den på nivå med den engelske virusvarianten B.1.1.7.

Nye virusvarianter forventes også i tiden fremover så lenge det er stor smittespredning i mange land. Globalt samarbeid er viktig både for å redusere smittespredning og for å raskt oppdage varianter, spesielt der vaksiner kan ha redusert effekt.

Hva er indisk virusvariant?

Med indisk virusvariant menes i det følgende SARS-CoV-2 virus som hører inn under Pango Lineage B.1.617. Gruppen rommer tre undergrupper, hvorav to har særlig utbredelse. Siden disse to undergruppene B.1.617.1 og B.1.617.2 har ulike signaturmutasjoner i Spike-proteinets N-terminale og reseptorbindende domener, bør de helst vurderes hver for seg. Den tredje undergruppen, B.1.617.3 ser ut til å være langt sjeldnere og legges ikke større vekt på i denne vurderingen.

Tabell 1: Oversikt over B.1.617-variantene

<i>Undergruppe</i>	<i>Mutasjoner i Spike</i>	<i>Forekomst</i>	<i>Vurdering</i>
B.1.617.1	<i>Spike: 20A/S:154K (T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G,</i>	<i>India – Desember 2020. Importtilfeller til Europa, men mindre tydelig lokal smittespredning enn for B.1.617.2</i>	VOC

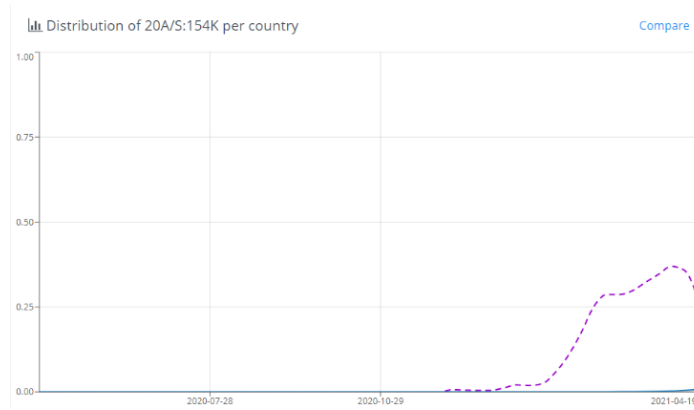
	<i>P681R, Q1071H</i>			
B.1.617.2	Spike: T19R, (G142D), Δ156, Δ157, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	20A/S:478K	India – Desember 2020. Importtilfeller til Europa og lokal smittespredning i Storbritannia og til dels Danmark	VOC
B.1.617.3	Spike: T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N	20A	India – Oktober 2020 (sjelden)	VOC

Utbredelsen av den indiske virusvarianten

Virusvarianten B.1.617, først oppdaget i India oktober 2020, er inndelt i tre hovedgrupper (se Tabell 1) og er per i dag hovedsakelig utbredt i India, Nepal og Bahrain, men er blitt påvist i mer enn 44 land så langt (Asia, Amerika, Afrika og Europa) (Figur 2). Tilfellene i Europa vurderes hovedsakelig å være importtilfeller fra reisende fra India, men noe lokal smitte er rapportert fra Storbritannia og Danmark (se nedenfor).

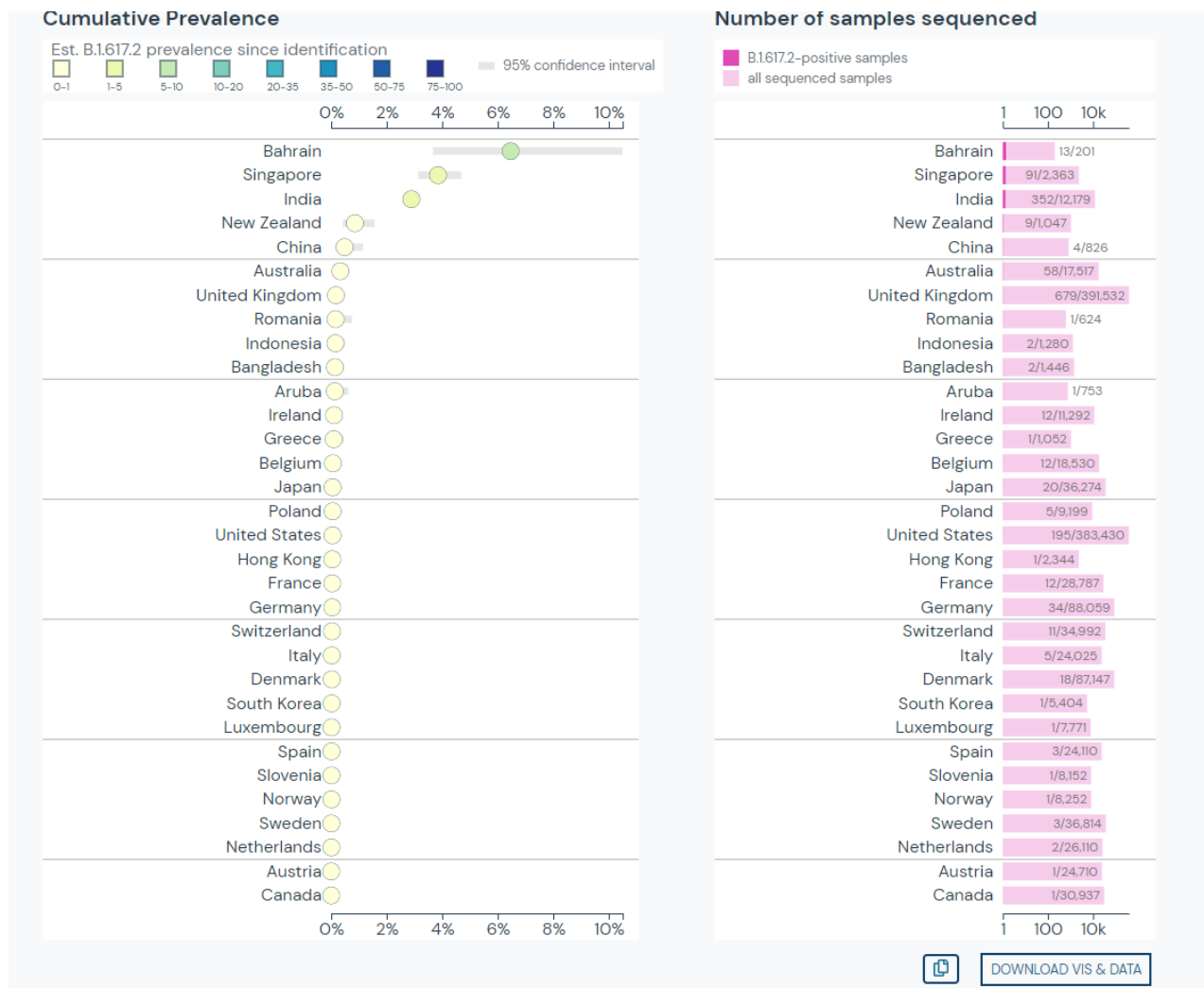
Tallene nedenfor baserer seg på kun på helgenomsekvenserte virusstammer lastet opp til GISAID og det reelle antallet antas derfor være større enn vist.

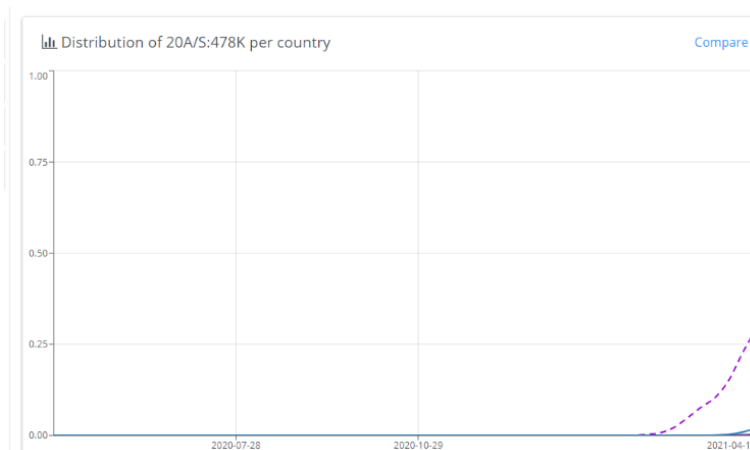
B.1.617.1 1822 helgenomsekvenser totalt. Hvorav India (1190), UK (250), USA (138), Danmark (21), Sverige (4) (<https://outbreak.info/situation-reports> med tall fra GISAID per 10.05.2021). Viruset har gitt mye smitte i India, men ser ut til å ha en avtagende tendens (Figur 1)



Figur 1. Forekomst av virus med nøkkelmutasjonen 154K i indisk variant B.1.617.1. Lilla stiptet linje er India, blå er Storbritannia. Kilde: Covariants.org

B.1.617.2: Totalt er det lastet opp 1552 helgenomsekvenserte sekvenser. Fordelt på India (352), UK (679), USA (195), Singapore (91), Bahrain (13), Danmark (18), Norge (1), Sverige (3) (<https://outbreak.info/situation-reports> med tall fra GISAID per 10.05.2021). Denne varianten gir nå sterk økning i tilfeller i India (Figur 2) og eksport til andre land.





Figur 2. Øverste figur: Oversikt over antall sekvenser med B.1.617.2 fordelt etter prevalens til venstre og antall sekvenser sekvensert til høyre. Nederste figur: Forekomst av virus med nøkkelmutasjonen 478K i indisk variant B.1.617.2 fordelt på land (øverst) og økning i forekomst på land (nederst). Lilla stiplet linje er India, blå er Storbritannia og lilla linje er USA. Kilde: Outbreak.info og Covariants.org

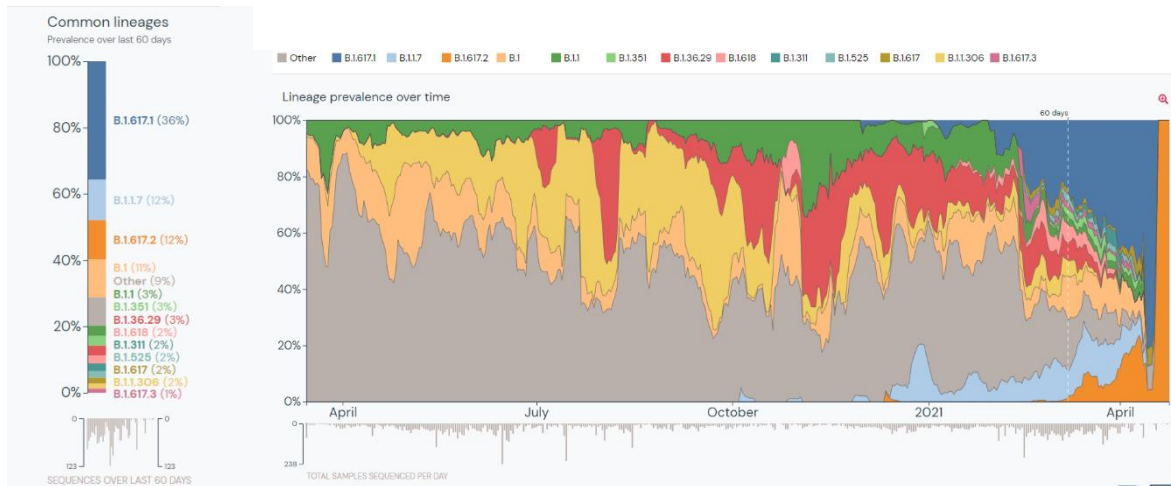
B.1.617.3: Totalt 65 helgenomsekvenser. Fordelt på India (57), UK (6), USA (1). (<https://outbreak.info/situation-reports> med tall fra GISAID per 10.05.2021). Vurderes å være av mindre betydning på grunn av tilsynelatende liten utbredelse.

Norge

I Norge har vi pr. 11. mai registrert 10 tilfeller av "indisk variant" (7 tilfeller av B.1.617.2 og 3 tilfeller av B.1.617.1), de fleste tilfellene har vært importrelatert, men i forbindelse med to importtilfeller er det snakk om sekundærsmitte. To tilfeller er til utredning. Det er mistanke om mindre smitteclustre med indisk variant B.1.617.2 i Norge. Det er foreløpig ikke funnet noen B.1.617.3 i Norge.

India

I India har det nylig vært en bratt stigning i smittetall, som kan skyldes de nye variantene innen B.1.617 gruppen av virus, både B.1.617.1 og B.1.617.2. I staten Maharashtra har nå B.1.617.1 blitt den dominerende varianten. Få prøver er sekvensert i India (under 0,1% av tilfellene), men over 30 % av de sekvenserte er B.1.617-varianter (Figur 3). Modelleringsberegninger WHO har utført på helgenomsekvenser angir at B.1.617 varianter spres raskere i India enn de andre variantene (WHO rapport 27.april <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>).



Figur 3. Forekomst av virusvarianter i India siste 60 dager (venstre) og gjennom pandemien (høyre). Kilde: Outbreak.info

Danmark

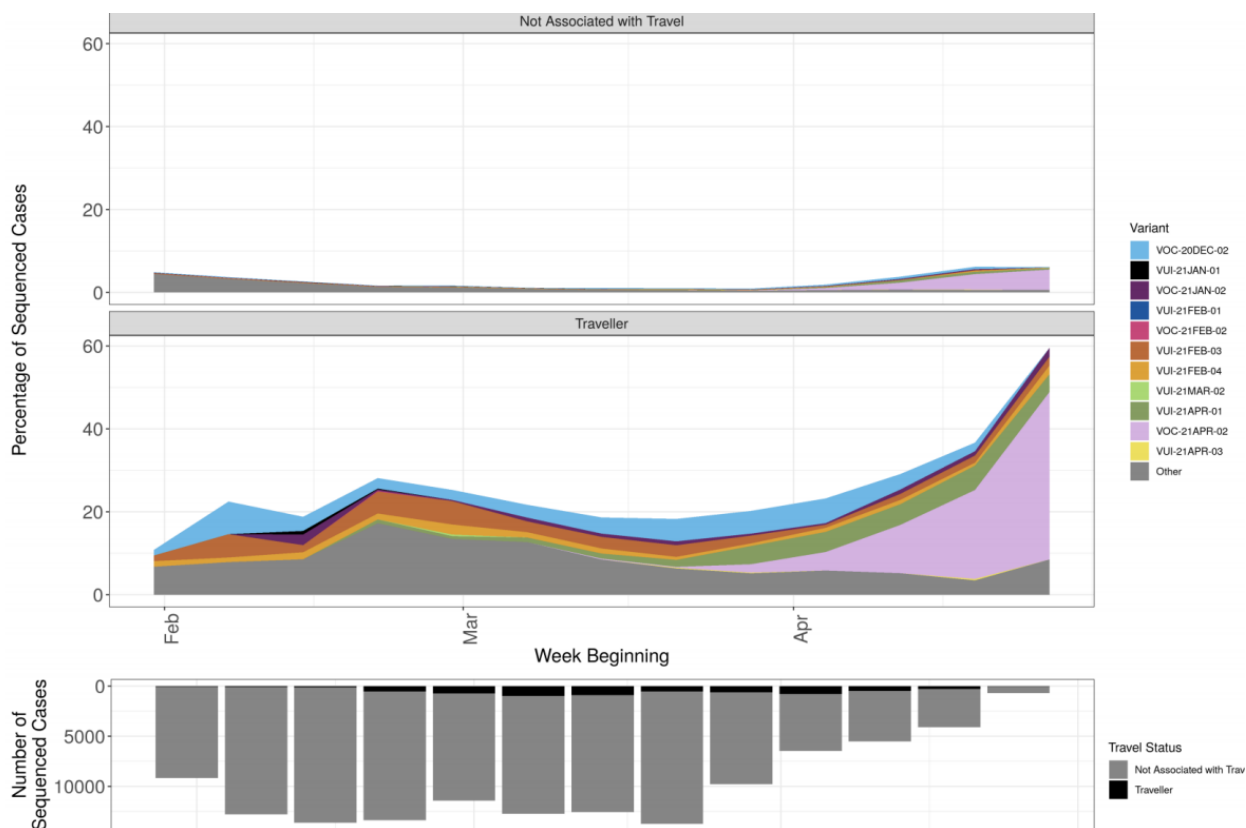
I Danmark kan det se ut som om de har noe lokal smitte med B.1.617, tilfeller med B.1.617.2 er økende, Per 4.mai er det påvist 67 tilfeller av B.1.617-variantene, der de fleste tilfellene (46) er påvist i hovedstadsregionen. Rundt halvparten av tilfellene er importsmitte, eller tilknyttet importsmitte (SSI.dk). Det vil derfor være viktig å følge situasjonen nøye for å se om smitteverntiltakene i Danmark er tilstrekkelige for å unngå videre spredning med varianten i Danmark.

Storbritannia

Utenom India er det foreløpig England som har hatt størst registrert utbredelse av B.1.617.2. I England har de nå justert B.1.617.2 fra VOI til VOC (se nedenfor). Utbredelsen av smitte som ikke er reise-assosiert har økt de siste ukene (Figur 4).

Det har vært sterk nedgang i Covid-19 i Storbritannia i det siste, som gjenspeiler vaksinedekningen i landet. England er det land i Europa som har kommet lengst med sitt vaksinasjonsprogram. Samtidig avtar dominans av denne engelske B.1.1.7-varianten, og B.1.617.2 driver nye smittetilfeller nå spesielt i London og Sør-vest England, selv om antall tilfeller ennå er lavt. Smitte med den indiske variant er hovedsakelig knyttet til importsmitte, men likevel sees en økning i lokal smitte også nå (Figur 4). I en del av London er vaksinedekningen blant minoritetsbefolkningen lav, noe som kan være en medvirkende faktor; en kombinasjon av økt introduksjon og lav vaksinedekning, som tillater etablering av denne varianten. Varianten kommer hovedsakelig med innreisende fra India og ser ut til å spre seg i indiske miljøer spesielt i London.

En økende andel av virus som ikke er B.1.1.7 ser nå ut til å være B.1.617.2 i England, mer enn 50% mot slutten av april.



Figur 4. Figuren viser andre varianter enn den mest utbredte B.1.1.7 VOC. Øverste panel viser økning i andel sekvenserte tilfeller med andre virusvarianter i England (B.1.617.2, VOC-21APR-02, lilla farge), som ikke er knyttet til reise, midterste panel viser andel virusvarianter blant reisende over tid, og nederste panel viser antall sekvenserte prøver som kan knyttes til reise (sort) eller ikke-reise (grå) per uke.

I Storbritannia gjør de nå mye for å forhindre spredning fra utbrudd med den nye varianten. All innreise fra India er stoppet. Oppdages det smitteutbrudd så gjennomføres det dør-til-dør testing i området for å lokalisere så mange smittetilfeller som mulig. Ifølge media er det identifisert et smitteutbrudd med varianten i et sykehjem, 14 beboere etter sigende fullvaksinerte ble smittet.

Den indiske virusvariantens smitteegenskaper

Virusets smitteevne

Det foreligger så langt vi kjenner til begrenset med analyser av den relative smittsomheten til variantene innenfor B.1.617-gruppen. Viktigste hittil er vurderingen i England som har ført til at undergruppe B.1.617.2 er hevet fra interessevariant (VOI) til bekymringsvariant der (VOC)

- [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 10](#)

B.1.617.2: Det som foreligger er primært basert på virusets faktisk voksende utbredelse mange steder:

- Det som er mest synlig er en økning i andel sekvenserte virus som tilhører varianten.
- Det er mindre tydelig fra tilgjengelige data om dette samtidig representerer en økning i antall smittetilfeller.

I den engelske risikovurderingen, som antakelig er vårt sikreste holdepunkt, vurderes det at B.1.617.2 (som de har kalt VOC-21APR-02) har høyere smittsomhet enn «villtype» SARS-CoV-2 i og med at den virker minst like smittsom som B.1.1.7. De anslår at de er middels («moderate») sikre på denne vurderingen. De vurderer at det er behov for videre analyser for å få bedre sammenligningsgrunnlag ift smittsomhet og bedre korreksjon for importsmitte.

B.1.617.1: Public Health England har inntil videre ikke konkludert på samme måte for denne varianten. Det synes å være mindre evidens for sekundærspredning fra importtilfeller for denne varianten.

WHO har 10.05.2021 justert alle de tre undergruppene av B.1.617 fra VOI til VOC. Utredning og begrunnelsen for justeringen er publisert i epidemiologisk situasjonsrapport fra 11. Mai:

- [WHO weekly epidemiological update on COVID-19, 11 May 2021](#)

ECDC har i sin risikovurdering samme dag vurdert at ingen av de indiske B.1.617 variantene er VOC, men fremdeles vurderes som VOI.

- [Threat Assessment Brief: Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA](#)

Grunn til at det gjøres forskjellige vurderinger har bakgrunn i at det foreligger sparsomt med evidens for økt smittsomhet eller immune escape. Likevel er bekymringen stor nok for PHE og WHO til å være føre var og erklære Indiske varianter som VOC. Det gir også mulighet for å få bedre oversikt over situasjonen og bedre data for videre vurderinger.

FHI vurderer som WHO at de tre variantene B.1.617.1, B.1.617.2 og B.1.617.3 skal justeres fra VOI til VOC også i Norge for å få bedre oversikt over situasjonen. Det endrer ikke på håndteringen av pandemien nasjonalt eller håndtering av utbrudd eller smittetilfeller lokalt.

Vurdering av B.1.617 varianter opp mot andre VOC (B.1.1.7, B.1.351 og P.1) og VOI

Virus endrer seg etter seleksjonspress, og vi kjenner til endringer i virus som tidligere har gitt opphav til global spredning. Våren 2020 ble mutasjonsendringen i posisjon 614 oppdaget i forskjellige genetiske undergrupper. Selv om denne posisjonen ikke er lokalisert i reseptorbindende domene i spike overflateproteinet så ble virus med denne mutasjonen raskt dominerende og ga en ny linje B.* virus i pangolin nomenklatur, og så godt som alle virus som sirkulerer i dag har D614G mutasjonen og den er vist å ha innvirkning på økt binding til humane vertsceller. Alle virus som vi i dag definerer som bekymringsvarianter har endringer i reseptorbindende domene i Spike-proteinet i tillegg. Men en mutasjonsendring i dette reseptorbindingsdomenet er likevel ikke tilstrekkelig for å kvalifisere til bekymringsvariant. Viruset må være vist å øke smittsomhet og virulens og/eller redusere effekt av immunitet eller smitteverntiltak.

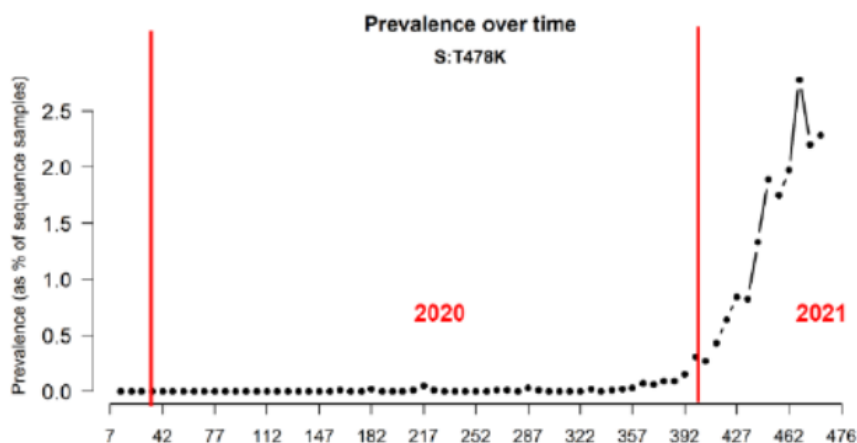
- ECDC definisjoner av VOC og VOI: [SARS-CoV-2 variants of concern as of 6 May 2021 \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-of-concern)
- WHO definisjoner av VOC og VOI: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

Flere endringer i det reseptorbindende domenet i ett og samme virus og gjerne sammen med endringer i antigenene seter antas å ha større effekt på virusets egenskaper enn et fåtall endringer.

Posisjon E484 er en posisjon som er endret i mange SARS-CoV-2 virusgrupper og vi finner mutasjon E484K i B.1.351 og P.1 VOC variantene. Denne mutasjonen har alene vist seg å kunne redusere effekt av vaksine noe. En endring fra glutaminsyre (E) til glutamin (Q) i denne posisjonen, som de indiske variantene B.1.617.1 og B.1.617.3 besitter, er ikke undersøkt i like stor grad, men endringen vurderes til å ha noe mindre effekt enn til Lysin (K). Likevel kan en aminosyreendring få en forsterket effekt på bakgrunn av andre endringer i spike-proteinet eller ellers i genomet. De indiske variantene har ikke 501Y mutasjonen som ellers er til stede i de tre VOC.

I tillegg til å ha en delesjon av aminosyre 156&157 og L452R har B.1.617.2 også en annen mutasjonsendring som vi kjenner mindre til; T478K. T478K mutasjonen i B.1.617.2 er som L452R og E484Q lokalisert i spike-proteinets reseptorbindende domene og interagerer med den humane ACE-2 reseptoren. Mutasjonen er funnet i over 11 000 helgenomsekvenserte virus globalt. Mutasjonen har økt i frekvens siden januar 2021 (en dobling siden desember 2020) hovedsakelig i Mexico (over 50% av alle sekvenserte prøver) og USA, og er funnet i flere europeiske land tidligere (Giacomo, et al.2021 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27062>). Mutasjonen er tidligere hovedsakelig sett i de genetiske undergruppene B.1.1.519 og B.1.214.3 foruten i den indiske varianten B.1.617.2. T478K er ikke tidligere observert i virus som har forekommet i Norge.

Grunnen til at man vektlegger T478K mutasjonen noe høyere enn enkelte andre spike-mutasjoner er den hurtige økningen av disse på relativt kort tid, også før man så økning i India med virusvariant som har denne mutasjonen. Den utgjorde allerede 2% av alle publiserte sekvenser globalt (27. April) (Figur 5).



Figur 5. Prevalens av T478K mutasjonen over tid basert på helgenomsekvenserte prøver i GISAID opp til 27. april. Gjengitt fra Giacomo et al., <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27062>

Et annet interessant trekk ved denne mutasjonen er at den ofte forekommer sammen med P681H mutasjonen (93,8% av tilfellene med T478K) som den også gjør i den indiske virusvarianten. Selv om det ikke foreligger kliniske studier med mutasjonen ennå så kan det faktum at mutasjonen nå har økt mye i forekomst over kort tid uavhengig av de indiske tilfellene tyde på økende tilpasningsdyktighet. At den i tillegg forekommer med samme co-mutasjoner i flere genetiske undergrupper tyder også på at viruset har en fordel av å bære denne kombinasjonen.

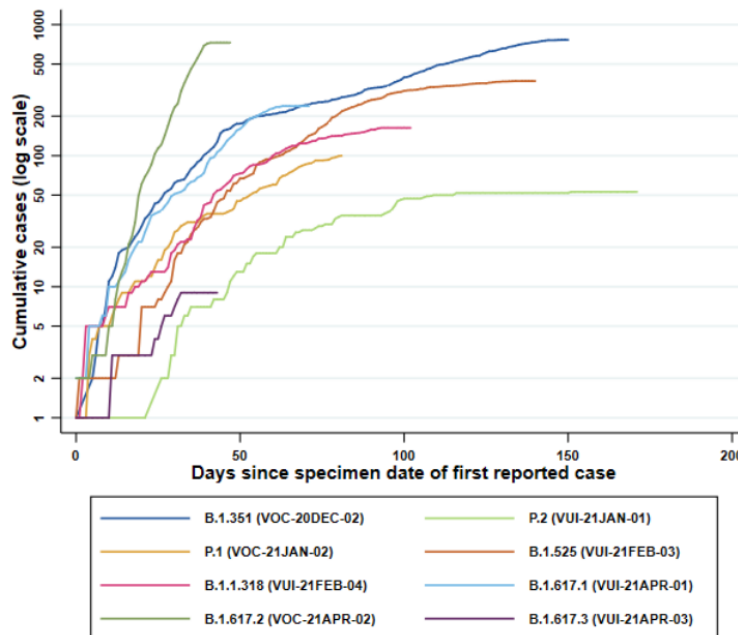
Det er som nevnt tre undergrupper av den indiske varianten, men også innenfor disse undergruppene er det overraskende mye variasjon i spike-mutasjoner. Spesielt ser variansen ut til å være stor for B.1.617.2 undergruppen og det er nok forenlig med at denne er nå er økende og svært utbredt i India og har spredt seg til andre land, da blir variansen innenfor undergruppen større. Flere av virusene i B.1.617.2 kommer også med G142D mutasjon som er i N-terminalt domene (NTD) som er en escape mutasjon overfor noen antistoffer (McCullum et al., bioRxiv). Mutasjonen er tilstede også i de B.1.617.2 virus som vi har fått importert til Norge så langt. G142D forekommer også hos B.1.617.1. NTD hos B.1.617.2 har i tillegg delesjon av to aminosyrer i posisjon 156 og 157. Delesjonen ligger i proteinstrukturen like inntil mutasjonen T19R og sammen med denne kan den bidra ytterligere til svekket binding av antistoffer rettet mot denne delen av spikeproteinet. Det virker derfor som om den virusutgaven som spres mest ut fra India nå både har mutasjoner i N-terminalt domene, reseptorbindende domene og i furin-kløvningsstedet i Spike-proteinet. Det indikerer at viruset har noen endrede funksjonsegenskaper, men vi mangler dokumentasjon på hva disse endrede egenskapene består i.

Sammenligning med kjente bekymringsvarianter, VOC (B.1.17, B.1.351, P.1)

Storbritannia har i sin rapport (SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 10) gjort en sammenligning av økning i antall tilfeller av de ulike VOC og VOI variantene (Figur 6). Den viser en ganske tydelig hurtig økning i tilfeller sammenlignet med andre virusvarianter. Likevel kan sammenligningen være noe misvisende siden en langt større andel av tilfellene i England nå sekvenseres når smittetallet er lavere enn det var i januar og desember når de andre VOC ble oppdaget og begynte spre seg.

England har også antydnet at de er usikre på om den store smittespredningen er reell eller om den skyldes smitte i indiske miljø med storfamilier og mange nærkontakter og økt import da det ble

kjent at grensene skulle stenges for innreisende fra India. Smittespredningens natur kan altså skyldes mer hvilket miljø viruset først smitter i enn egenskaper for selve viruset. Det er derfor også for tidlig å konkludere på dette.



Figur 6. Kumulativt antall påvisninger i England av virusvarianter etter dager siden sist rapportert, oppgjort 5. mai 2021. Technical briefing 10.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf

Sammenligning med kjente andre varianter av interesse, VOI

L452R mutasjonen i den indiske varianten er også funnet i virusvarianter som B.1.429/427 som har hatt svært stor utbredelse i USA, først sett i California. "California-variantene" har av CDC blitt satt på liste over bekymringsvarianter sammen med B.1.1.7 og B.1.351 og P.1, men i Europa er varianten av interesse, men ikke til bekymring pga liten utbredelse i i Europa.

B.1.525 virusvarianten som har en flere av de samme endringer som i både B.1.1.7 og B.1.351 og P.1 har kommet inn til Norge primært med import fra Nigeria. Denne har så langt forårsaket i overkant av hundre tilfeller og smitter stadig på et meget lavt nivå i Norge. Vi vurderer at smitteverntiltakene med intensivert TISK også har bidratt til å holde smitten med denne varianten nede. Da den både inneholder delesjoner i NSP6 proteinet, felles for alle tre bekymringsvarianter, og delesjon i spike proteinet sett i den engelske varianten og E484K sett i både den afrikanske og brasilianske virusvarianten så har den egenskaper både for økt smittsomhet og noe redusert effekt av vaksinen.

Vaksineeffekten overfor den indiske virusvarianten?

Det foreligger per i dag ingen kliniske studier som ser på vaksineeffekt mot variant B.1.617. Det foreligger heller ingen rapporter som tilsier at B.1.617 gir vaksinesvikt. Av laboratoriestudier foreligger en rapport (Yadav et al) fra ICMR (Indian Council of Medical Research) som angir at konvalesent-sera og vaksinesera (generert med Bharat Technologies Covaxin-vaksine) er i stand til å nøytralisere B.1.617 (det er usikkert hvilken undertype av B.1.617 som er testet). Nøytralisasjonen rapporteres å være lett redusert i forhold til nøytralisasjon av «villtype» SARS-CoV-2. Ytterligere én upublisert studie rapporterer om redusert nøytralisasjon av B.1.617 i forhold til villtypen (Hoffmann, et al, 2021).

De indiske variantene av B.1.617 har spesielt to mutasjoner i spike-proteinet som vi vet er av betydning for antigenisitet: E484Q og L452R, begge i det reseptor-bindende-setet. Dette er aminosyrer vi vet er viktige og som også er endret i andre VOCer. E484 er også mutert i den sørafrikanske varianten og den brasilianske varianten, og foreligger da som mutasjon E484K. En rekke studier med sørafrikansk variant har vist at endringen E484K gir klart redusert effekt av nøytraliserende antistoff, noe som understreker betydningen av denne posisjonen som del av en viktig epitop. Kliniske studier på sørafrikansk variant tyder imidlertid på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død likevel er godt bevart. Når posisjon E484 er endret også i den indiske B.1.617, da som E484Q, er det god grunn til å overvåke betydningen av dette nøye. Denne endringen av E484 finner vi bare i subtypene B.1.617.1 og B.1.617.3, men **ikke i B.1.617.2** som nå sprer seg i England og er blitt klassifisert som en VOC der nylig. Også mutasjonen L452R er kjent fra før, da denne forekommer i de to «California variantene» av SARS-CoV-2, som er definert som VOC i USA. Den er også assosiert med redusert effekt av nøytraliserende antistoff, både monoklonale antistoff og konvalesentsera.

Den samlede effekten av mutasjonene i indisk variant B.1.617 er usikker da det foreligger svært lite data. Varianten har endringer i aminosyrer som vi vet er av betydning for virusnøytralisering og bør derfor overvåkes nøye. **Likevel er det vurdert at vaksinene vil gi beskyttelse mot alle kjente utbredte virusvarianter, selv om det kan være noe ulik grad av beskyttelse mot de mest muterte variantene.**

Sykdomsfremkallende egenskaper

Per i dag er det få/ingen studier på sykdomsfremkallende egenskaper ved de indiske virusvariantene B.1.617.

Dette punktet kan derfor ikke bedømmes ennå, ut over at det ikke er påfallende hyppighet av alvorlig sykdom blant det først oppdagede tilfellene i England og i Norge. I England har de fleste tilfellene vært importtilfeller og det er primært friske og yngre aldersgrupper som er reisende. En vurdering av alvorlighet vil først kunne gjøres når viruset i større grad gir lokal smittespredning.

Behov for revurdering av innreiseråd

I tillegg oppdrag 441B om Storbritannia argumenterte FHI og Hdir for at smittesituasjonen i Storbritannia er oversiktlig og mulig å følge med på, og derfor at tilreisende som i løpet av de siste 10

døgn kun har oppholdt seg i Storbritannia, kan behandles som om de var ankommet fra et EØS-land. Storbritannia har god oversikt over sin smittesituasjon inkludert overvåking av nye virusmutasjoner som fortløpende publiseres.

Dersom den indiske varianten er mye mer smittsom, er det risiko for at den vil kunne dominere i ulike land, ikke bare i Storbritannia. FHI har i oppdrag 438 argumentert med at det er mulig å holde oversikt over smittesituasjonen i EØS/Schengen og Storbritannia, og at man derfor kan behandle disse landene likt. Dersom det blir utbredt spredning av nye virusvarianter i land i EØS/Schengen eller Storbritannia, vil man raskt kunne innføre innreiserestriksjoner fra enkeltland hvor det er nødvendig. For land utenfor Europa har vi mindre god oversikt over smittesituasjon og utbredelse av virusvarianter. **Det er derfor ikke grunn til å revurdere rådet om å behandle UK som EU-landene ved innreise.**

Andre virusvarianter som vurderes som den indiske varianten

Det er ikke andre virusvarianter i sirkulasjon i dag som vi vil endre vurdering på som vi gjør nå med de indiske virusvariantene.

I avsnitt over sammenligner vi de tre bekymringsvariantene vi opererer med i dag med den mest utbredte utgaven av indiske varianter, B.1.617.2. **Ut fra de seneste dagers oppdaterte vurderinger fra PHE og WHO vurderer vi, som WHO, de tre indiske undergruppene av B.1.617 også i Norge skal vurderes og håndteres som en VOC.** Videre erfaring de neste ukene i Storbritannia og i Danmark som har noe lokal smitte er avgjørende for å kunne vurdere om varianten er av mindre, mer eller lik betydning som de andre tre bekymringsvariantene og om det er grunnlag for å vurdere de tre undergruppene forskjellig.

Vurdering av sosiale konsekvenser

Det er vurdert at sosiale konsekvenser ikke påvirkes ved besvarelse av dette oppdraget.

Lenke til utfyllende beskrivelse [her](#)

Merknad

FHI ber om at vurderingen i sin helhet, inklusiv grafisk utforming, legges ved i det endelige svaret til HOD.