

# Notă tehnică privind întârzierea expedierilor vaccinurilor ChAdOx1-S [recombinant]: care sunt implicațiile pentru administrarea celei de-a doua doze?

Notă științifică

26 mai 2021



## Descrierea problemei:

Aprovizionarea globală a vaccinurilor ChAdOx1-[recombinant] la moment este limitată, ceea ce afectează accesului țărilor la vaccinurile ChAdOx1-S [recombinant] (vaccinul anti-COVID-19 AstraZeneca AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). Această constrângere este indusă de mulți factori, inclusiv și de întârzierile în producere din partea companiilor, întârzierile în expedieri și necesitățile specifice neprevăzute ale țărilor. Țările și economiile participante la Facilitatea COVAX sunt îndeosebi de afectate. Incertitudinea aprovizionării pe viitor a determinat țările să revizuiască politicile și implicațiile programatice, deoarece oferirea celei de-a doua doze a vaccinului în cadrul orarului recomandat de OMS de 8-12-săptămâni ar putea să nu fie fezabilă în viitorul apropiat. Acest document suplimentează informația oferită în nota tehnică intitulată ‘Considerațiuni pentru optimizarea distribuirii vaccinurilor ChAdOx1-S [recombinant] într-o situație de aprovizionări constrânse limitate în timp’<sup>1</sup> și oferă informații actualizate relevante pentru oferirea celei de-a doua doze în contextul curent de aprovizionare limitată. Deși la moment nu sunt disponibile dovezi definitive, considerațiunile de mai jos se bazează pe revizuirea de către experți a celor mai bune dovezi disponibile și sunt menite să acorde ajutor țărilor în luarea deciziilor susținute de îndrumările anterioare ale OMS.<sup>1</sup>

## Context:

Orarul recomandat de OMS pentru vaccinurile ChAdOx1-S [recombinant] este cel de două doze, administrate la o distanță de 8-12 săptămâni. Datele din studiul clinic de la etapa 3 demonstrează că eficacitatea împotriva COVID-19 simptomatic începe după 22 de zile de la administrarea primei doze<sup>2</sup> și mai apoi este de 76% (95%ÎÎ [interval de încredere] 59–86%) între ziua 22 și 90, înainte de administrarea celei de-a doua doze. Către ziua 90 se înregistrează un nivel minim de scădere a anticorpilor obligatorii, ceea ce este puțin probabil să fie semnificativ din punct de vedere clinic. După administrarea celei de-a doua doze, atât eficacitatea vaccinului, cât și titrul anticorpilor înregistrează un nivel mai înalt în rândul persoanelor care au avut un interval mai lung de timp până la rapel de 8-12 săptămâni versus < 6 săptămâni. În cazul vaccinurilor cu un interval mai lung până la primul rapel (8-12 săptămâni), eficacitatea la >14 zile

<sup>1</sup> Considerations for optimizing deployment of ChAdOx1-S [recombinant] vaccines in a time-limited constrained supply situation. <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-optimizing-deployment-of-astrazeneca-azd1222-and-sii-covishield-vaccines-in-a-time-limited-constrained-supply-situation>

<sup>2</sup> Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. March 5, 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-azd1222-vaccine-against-covid-19-developed-by-oxford-university-and-astrazeneca>

după cea de-a doua doză a fost de 81% (95% ÎI 60–91%).<sup>3</sup> Aceste date sunt consistente cu dovezile precum că răspuns imun celular și umoral este stimulat mai puternic cu un interval de timp mai lung între doze.<sup>3,4</sup>

Studiile privind eficacitatea vaccinului (EV) după introducerea au coroborat constatările studiilor clinice și dispun de o putere statistică mai mare pentru a evalua rezultatele bolii grave. În Regatul Unit, în primele 6-12 săptămâni după prima doză, au fost înregistrată o reducere de peste 80% (95% ÎI 36–95%) în rata de spitalizare și decese.<sup>5,6,7,8</sup> Aceste studii observaționale indică asupra faptului că nivelul de protecție împotriva formei grave a bolii este robust în aceste 12 săptămâni de la administrarea primei doze.

#### Care este durata și amploarea protecției împotriva COVID-19 a primei doze dincolo de 12 săptămâni?

Sunt puține informații privind protecția clinică doar cu o singură doză dincolo de 12 săptămâni. Studiul clinic de la etapa 3 a inclus un număr relativ mic de persoane care au primit a doua doză dincolo de 12 săptămâni. Studiile de eficacitate și cele observaționale privind programele naționale de vaccinare sunt limitate la un interval între doze de nu mai mult de 12 săptămâni. Totuși, anticorpii obligatorii împotriva proteinei spike COVID-19 înregistrează doar o degradare lentă pe parcursul perioadei de 6 luni.<sup>3</sup> Corelarea imunologică a protecției doar urmează să fie stabilită, dar anticorpii persistă pe parcursul unei durate de cel puțin 26 de săptămâni după prima doză, totuși la un nivel mai mic în comparație cu nivelul de vârf de anticorpi. Deoarece vaccinurile ChAdOx1-S [recombinant] includ atât un răspuns la celula T cât și la celula B, este probabil că există un anumit grad de protecție împotriva bolii clinice oferite de o singură doză și dincolo de 12 săptămâni, în special împotriva formei grave a bolii, care este definită drept o formă ce necesită spitalizare sau cauzează deces. Totuși, la moment nu sunt disponibile date pentru a cuantifica această constatare. Atât factorul de seroconversie, cât și titru de anticorpi sunt doar puțin mai reduse în rândul adulților în vârstă după administrarea unei doze, în comparație cu adulții tineri.

#### Într-o situație de aprovizionare limitată, care sunt dovezile privind utilizarea unui produs diferit de vaccin (dacă este disponibil) drept a doua doză, pentru a înlocui vaccinul ChAdOx1-S [recombinant]?

Deoarece toate vaccinurile anti-COVID-19 la moment autorizate cuprind aceeași țintă (proteina spike), ar fi de așteptat ca un vaccin heterolog (combinat și potrivit) anti-COVID-19 utilizat drept a doua doză să stimuleze răspunsul imun. Un șir de țări (de ex. Germania, Franța, Suedia, Finlanda, Danemarca și Norvegia) au introdus un orar de combinare și potrivire, drept rezultat al introducerii restricțiilor de vârstă pentru vaccinurile ChAdOx1-S [recombinant]. Aceste restricții de vârstă au fost introduse în unele țări pentru a minimiza riscul foarte redus de tromboză cu sindrom de trombocitopenie (TTS), care a fost observat<sup>9</sup>. Datele cu privire la imunogenitate și eficacitatea clinică a strategiei, precum și dozajele vizate încă nu sunt cunoscute. În baza principiilor imunologice, ar fi de așteptat ca stimularea răspunsului imun să apară. Datele privind siguranța unui orar combinat sunt preliminare, conform celor de mai jos.

<sup>3</sup> Voysey et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*. 2021; 397:881-91  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

<sup>4</sup> Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). 21 April 2021 [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-AZD1222-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1)

<sup>5</sup> Lopez Bernal et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021.(preprint)  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>

<sup>6</sup> Hyams et al. Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalisations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study. *The Lancet*. 2021. (preprint).  
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3796835](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835)

<sup>7</sup> Vasileiou et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet*. 2021;397:1646-57.(preprint). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00677-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00677-2/fulltext)

<sup>8</sup> Vasileiou et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. *The Lancet*. 2021.(preprint). [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3789264](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264)

<sup>9</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield)  
[https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))

Datele din doar două studii combinare și potrivire la moment sunt disponibile în versiune de până-la-imprimare și implică vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] și vaccinul Pfizer. Studiul din RU investighează utilizând două doze de același vaccin (fie vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] fie Pfizer BNT162b2) versus o combinație a acestor două vaccinuri; studiul constată precum că se înregistrează o creștere a reactogenității după cea de-a doua doză, când aceste două vaccinuri sunt administrate într-un orar mixt. Simptomele înregistrate de participanții la studiu, care au primit o combinație de vaccinuri au inclus rate sporite de febră, oboseală, frisoane și dureri de cap în comparație cu participanții care au primit același vaccin pentru ambele doze.<sup>10</sup> Rezultatele privind imunogenicitatea din acest studiu încă nu sunt disponibile. Nu sunt disponibile nici dovezi de protecția în cazul programului combinat și potrivit de vaccinare, care include vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] împotriva infecției SARS-CoV-2 și bolii COVID-19.

Ținând cont de absența datelor privind imunogenicitatea și creșterea reactogenității când a doua doză de vaccin este schimbată de la vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] în vaccinul Pfizer BNT162b2, țărilor li se recomandă să aștepte datele favorabile de imunogenicitate din studiile privind interschimbabilitatea vaccinurilor înainte de a decide asupra unui astfel de program combinat și potrivit. Alte studii cu alte combinații de vaccinuri și vaccinul ChAdOx1-S [recombinant], în cadrul unui program combinat și potrivit, încă n-au fost finalizate.

### Care ar fi impactul întârzierii dozei II a vaccinului ChAdOx1-S [recombinant] împotriva variantelor de îngrijorare (VOC)?

Sunt dovezi emergente de eficacitate protectivă a vaccinului ChAdOx1-S [recombinant] împotriva VOC. Studiile clinice la etapa 3 și studiile observaționale relevă că în contextul transmiterii B.1.1.7, nivelul de eficacitate și eficiență s-a menținut sau s-a redus doar ușor.<sup>11,12,13</sup> Datele împotriva P.1 încă nu sunt disponibile. Datele privind eficacitatea vaccinului ChAdOx1-S [recombinant] împotriva P.1.617.2 relevă că o singură doză oferă doar protecție limitată împotriva acestei VOC. Două doze oferă o protecție mai bună, doar ușor mai redusă decât împotriva B.1.1.7<sup>14</sup>. Sunt disponibile date limitate privind eficacitatea împotriva bolii clinice pentru B.1.351. Un singur studiu mic de eficacitate din Africa de Sud n-a demonstrat eficacitate semnificativă din punct de vedere statistic împotriva formei ușoare – moderate a bolii, însă acesta n-a fost menit să abordeze dacă vaccinul ar fi protectiv împotriva formei grave a bolii.<sup>15</sup> Sunt disponibile date limitate privind protecția împotriva VOC după administrarea doar a unei doze și sunt insuficiente pentru a trage concluzii.

Dovezile curente sugerează că titrele mai mari de anticorpi sunt asociate cu protecție mai bună împotriva formei grave a bolii.<sup>16</sup> Adicional, sunt dovezi care sugerează că nivele mai mari de anticorpi sunt necesare pentru a neutraliza unele VOC.<sup>17</sup> Studiile privind anticorpii drept urmare a imunizării cu vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] vaccine împotriva

<sup>10</sup> Shaw et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactivity data. The Lancet. 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)

<sup>11</sup> Emary K. et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2021; 397: 1351–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)

<sup>12</sup> Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. medRxiv [Preprint]. 2021. [Online] [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1) . DOI: 10.1101/2021.03.11.21253275.

<sup>13</sup> Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 20. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/988172/Vaccine\\_surveillance\\_report\\_-\\_week\\_20.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988172/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf)

<sup>14</sup> Bernal Lopes J et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. 2021. (preprint) <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+the+B.1.617.2+variant.pdf/204c11a4-e02e-11f2-db19-b3664107ac42>

<sup>15</sup> Madhi et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. The New England Journal of Medicine. 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2102214>

<sup>16</sup> Garcia-Beltran et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. Cell. 2021;184(2):479-488. <https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674%2820%2931685-8>

<sup>17</sup> Garcia-Beltran et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell. 2021; 184:2372-83. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(21\)00298-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00298-1.pdf)

B.1.351, P.1 și B.1.617 relevă că activitatea de neutralizare este mai mică decât împotriva tulpinii ancestrale.<sup>18,19,20</sup> Această informație este relevantă deoarece vaccinarea cu o singură doză rezultă în titre mai mici de anticorpi. La moment nu se cunoaște dacă acest fapt se transpune în eficacitate mai redusă împotriva VOC. Este posibil ca eficacitatea împotriva formei ușoare-moderate a bolii să se reducă, dar este mai păstrată împotriva formei grave a bolii, însă nu sunt încă date disponibile pentru a oferi un răspuns la această întrebare.

**Odată cu disponibilitatea aprovizionării cu vaccinul ChAdOx1-S [recombinant], care sunt dovezile privind utilizarea furnizării date pentru a oferi a doua doză sau pentru a spori în continuare acoperirea populației cu prima doză?**

Răspunsul la această întrebare depinde de diverși factori: pe lângă problemele ce țin de performanța vaccinului, descriși mai sus, trebuie să fie luate în considerație particularitățile specifice țării, cum ar fi gravitatea situației epidemiologice COVID-19, accesul la servicii de sănătate, progresul privind acoperirea cu vaccin în rândul populației de prioritate înaltă (persoanele în vârstă, lucrătorii medicali; a se vedea Foaia de parcurs OMS pentru prioritizare<sup>21</sup>), circulația unor anumite VOC specifice, problemele programatice și aspectele de comunicare. Mai multe detalii sunt oferite în documentul de îndrumare al OMS.<sup>1</sup>

În baza modelării matematice<sup>22,23</sup>, pentru un vaccin cu caracteristici similare celor documentate până la moment pentru vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] și în baza presupunerii unei protecții relativ mari drept urmare a primei doze, un impact mai mare de sănătate publică ar fi de așteptat în cazul utilizării aprovizionării disponibile de vaccin drept primă doză pentru a spori acoperirea grupurilor de prioritate înaltă. **Cu alte cuvinte, țările pot preveni mai multe decese și spitalizări la nivel de populație dacă mai multe persoane din grupurile de o prioritate mai înaltă (de ex., adulți în vârstă și lucrători medicali) sunt vaccinate, chiar și doar cu o doză, decât nivelul pe care l-ar putea atinge prin utilizarea aprovizionării existente cu vaccin pentru administrarea celei de-a doua doze în rândul aceluiași grupuri de populație, dar în numere mai mici. Pentru locațiile cu un nivel substanțial de circulație a VOC, pentru care s-a demonstrat eficacitate redusă dintr-o singură doză, trebuie să fie analizată importanța de a oferi 2 doze celor mai vulnerabile grupuri.**

Dacă VOC care circulă prin țară rezultă într-o eficacitate substanțial mai redusă a unei singuri doze în comparație cu două doze, și/sau dacă protecția clinică se reduce foarte rapid, atunci dovezile din modelări<sup>16</sup> susțin prioritizarea administrării celei de-a doua doze grupurilor de prioritate înaltă decât oferirea unei singuri doze tuturor adulților. Această notă poate fi actualizată pe viitor în baza dovezilor emergente privind eficacitatea vaccinului, durata protecției și modelarea diverselor particularități din țară.

**Dacă vaccinul ChAdOx1-S [recombinant] este administrat peste 12 săptămâni de la prima doză, trebuie să fie reîncepută seria de vaccinare?**

Dacă cea de-a doua doză este administrată cu întârzieri substanțiale dincolo de intervalul recomandat de 8-12 săptămâni, nu este necesar de reînceput întregul curs de vaccinare. Datele nepublicate relevă un răspuns anamnestic puternic chiar și după un interval de circa 6 luni între doze, indicând asupra faptului că prima doză oferă o activare imunologică robustă.

<sup>18</sup> Dejnirattisai et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell. 2021;184:1-16.

[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(21\)00428-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00428-1.pdf)

<sup>19</sup> Yadav et al. Neutralization potential of Covishield vaccinated individuals sera against B.1.617.1. bioRxiv (preprint).

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.12.443645v1.full.pdf>

<sup>20</sup> Zhou et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell. 2021;184(9):P2348-2361 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>

<sup>21</sup> WHO SAGE Roadmap For Prioritizing Uses Of COVID-19 Vaccines In The Context Of Limited Supply. November 13, 2020.

<https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>

<sup>22</sup> Hill EM and Keeling MJ. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritisation for a fixed number of vaccine doses. 2021. Medrxiv (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.20249099v4>

<sup>23</sup> Matrajt L et al. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: potential role of single-dose vaccination medrxiv (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.15.21253542v1.full>

## Mulțumiri

Prezenta notă tehnică a fost elaborată de secretariatul OMS și a fost revizuită de membrii [Grupului Strategic de Consiliere al Experților în Imunizare \(SAGE\)](#) și [Grupul de lucru SAGE privind vaccinurile anti-COVID-19](#). Nu este o recomandare oficială de politici din partea OMS.

## Sursa de finanțare

Membrii SAGE și membrii grupului de lucru SAGE nu primesc remunerarea din partea Organizației pentru activitățile ce țin de SAGE. Secretariatul SAGE este finanțat prin contribuțiile de bază către OMS.

© OMS 2021. Unele drepturi sunt rezervate. Această lucrare este disponibilă sub licența [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

Numărul de referință OMS: