

21 – Esquemas vacinais heterólogos - Vacinação com doses de reforço

Data de homologação: 20/01/2022

The image shows the cover page of a report from the Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19. At the top, there is a red banner with logos for CTVC (Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19), República Portuguesa, SNS (Serviço Nacional de Saúde), and DGS (Direção-Geral da Saúde). Below the banner, the text reads 'DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE' and 'Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19'. The main title is 'Esquemas vacinais heterólogos - Vacinação com Doses de Reforço'. On the right side, there is a handwritten signature 'Homologado' and the date '20/01/2022', along with the signature of Graça Freitas, Diretora-Geral da Saúde. The main body of the page is titled 'SUMÁRIO EXECUTIVO' and contains a list of bullet points summarizing the findings of the report. At the bottom, there is a footnote: '1 Despacho n.º 028/2021 de 23 de dezembro da Diretora-Geral da Saúde.'

CTVC
COMISSÃO TÉCNICA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

REPÚBLICA PORTUGUESA SNS DGS

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Esquemas vacinais heterólogos - Vacinação com Doses de Reforço

Homologado
20/01/2022
Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

SUMÁRIO EXECUTIVO

- A primovacinação ou vacinação com doses de reforço com esquemas vacinais heterólogos, pode aumentar a resposta imunitária, quando comparada com esquemas vacinais homólogos, pelo menos, em certas combinações de vacinas;
- Os esquemas heterólogos apresentam um perfil de tolerabilidade semelhante e imunogenicidade aumentada comparativamente aos obtidos para os esquemas homólogos correspondentes;
- Os melhores resultados em termos de resposta imunitária foram verificados quando o reforço é efetuado com uma vacina de mRNA, qualquer que seja o esquema vacinal primário;
- Através da análise das diferentes combinações de doses de reforço heterólogas, a vacinação com uma dose de vacina de mRNA, após vacinação primária com vetor de adenovírus, aparenta ser mais imunogénica do que o contrário;
- O reforço com vacinas mRNA originou respostas de indução de imunidade humoral e celular significativamente maiores comparativamente ao reforço homólogo com a COVID-19 Vaccine Janssen®;
- Alguns dados sugerem que, de entre as vacinas de vetor viral, a utilização da COVID-19 Vaccine Janssen® como reforço induziu respostas maiores quando comparada com a Vaxzevria®, qualquer que seja o protocolo primário.
- É possível verificar nos estudos efetuados que a proteção vacinal adquirida pela dose de reforço é atingida após uma semana da sua administração;
- A vacinação heteróloga com uma dose de reforço de vetor viral ou Spikevax® tende a apresentar mais eventos adversos locais ou sistémicos;
- Os esquemas heterólogos entre vacinas de mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®) aparentam ter um risco mais elevado de desenvolvimento de miocardites e pericardites quando comparados com esquemas homólogos com as mesmas vacinas, mas estes dados carecem de validação adicional;
- De um modo geral, o perfil de segurança, parece ser análoga ao observado nos esquemas primários, não sendo ainda possível concluir com rigor para quais das combinações existe uma maior reatogenicidade.

¹ Despacho n.º 028/2021 de 23 de dezembro da Diretora-Geral da Saúde.

A CTVC recomenda:

1. A manutenção da atual recomendação de vacinação de reforço com **uma vacina de mRNA** (Comirnaty® ou Spikevax®), independentemente do esquema vacinal primário;
2. A **vacinação com mRNA** (Comirnaty® ou Spikevax®) deve ser, **preferencialmente, realizada com uma vacina da mesma marca**, enquanto se mantém a avaliação de mais dados de segurança
3. Em situações de hipersensibilidade a vacinas de mRNA ou aos seus constituintes, poderá ser considerada a vacinação com uma dose de reforço com uma vacina aprovada para esta indicação pela EMA (ex. *COVID-19 Vaccine Janssen®*), de acordo com as recomendações constantes nas Normas específicas destas vacinas e após a realização de uma avaliação de benefício-risco individual pelo médico assistente;
4. Deve ser **considerado um período de 7 dias (uma semana) para efeitos da proteção adquirida após vacinação com uma dose de reforço.**

ENQUADRAMENTO

No dia 7 de dezembro de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) publicaram um conjunto de recomendações sobre a utilização de esquemas vacinais heterólogos.²

Estas recomendações resultam da utilização de esquemas heterólogos em mundo real pelos diferentes países, bem como de estudos entretanto publicados sobre a combinação entre vacinas de diferentes marcas.^{3,4}

Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵, os esquemas vacinais homólogos são considerados como a prática *standard* face à elevada evidência sobre a sua utilização em termos de segurança, imunogenicidade e eficácia. A implementação de esquemas heterólogos apenas deve ser realizada após serem

² EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial courses and boosters. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach-can-be>. 7 December 2021.

³ European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA. 6 May 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-overview-vaccination-strategies-deployment-plans-6-may-2021.pdf>

⁴ Agência Europeia de Medicamentos. Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination - Evidence based regulatory considerations. 13 December 2021.

⁵ Organização Mundial da Saúde. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. 16 December 2021.

consideradas as condições de acesso e de distribuição das vacinas e após uma avaliação de benefício-risco.

De acordo com a Norma 002/2021 da Direção-Geral da Saúde (DGS)⁶, em Portugal, existem situações específicas nas quais poderá ser realizado um esquema heterólogo, nomeadamente:

1. Reação de hipersensibilidade ao princípio ativo ou constituintes de uma vacina;
2. Reação de hipersensibilidade a uma dose anterior de uma vacina;
3. Esquemas vacinais iniciados com Vaxzevria®, em pessoas com menos de 60 anos;
4. Ocorrência de síndrome de trombose com trombocitopenia, após dose anterior da vacina Vaxzevria®;
5. Como dose adicional ou dose de reforço, com o esquema vacinal anteriormente realizado com Vaxzevria® ou COVID-19 Vaccine Janssen®.
6. Ou em situações excecionais e devidamente fundamentadas, que ponham em causa a vacinação da pessoa.

À data, a vacinação com dose de reforço, em Portugal, é realizada com uma vacina de mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®). Contudo, no dia 15 de dezembro de 2021, foi aprovada a extensão da indicação da COVID-19 Vaccine Janssen®⁷, o que possibilita a avaliação dos países sobre uma possível recomendação da administração desta vacina como dose de reforço, em esquema homólogo ou heterólogo.

Adicionalmente, têm surgido diversas questões relacionadas com a utilização de esquemas heterólogos com doses de reforço, nomeadamente em situações de hipersensibilidade a vacinas de mRNA ou aos seus constituintes.

Neste sentido, importa avaliar a evidência mais recente, bem como a possível necessidade de uma alteração à recomendação atual sobre esquemas vacinais heterólogos.

SUMULA DA EVIDÊNCIA SOBRE ESQUEMAS HETEROLOGOS

Esquemas heterólogos em protocolos primários

A evidência atual relativamente à utilização de esquemas vacinais heterólogos no contexto de protocolos primários sugere que estes apresentam **um perfil de tolerabilidade semelhante e imunogenicidade aumentada comparativamente aos obtidos para os esquemas homólogos correspondentes**.

⁶ Norma 002/2021 da Direção-Geral da Saúde. Publicada a 30/01/2021, atualizada a 11/01/2022.

⁷ Agência Europeia de Medicamentos. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA recommendation on booster dose. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-recommendation-booster-dose>

No que concerne à resposta imunológica, os dados permitem suportar um efeito mais acentuado dos esquemas heterólogos na indução de níveis mais elevados de imunidade (intensidade de resposta humoral/celular e duração da mesma), sendo que a evidência deste efeito é mais clara quando o esquema heterólogo é composto por uma vacinação inicial com vacina de vetor viral seguida de vacina de mRNA.

No que respeita a questões de segurança, alguns estudos parecerem demonstrar um aumento de reatogenicidade para os esquemas heterólogos, embora de forma pouco clara e consistente, dado ser ainda limitada a associação desse efeito especificamente ao esquema heterólogo em si ou individualmente às vacinas administradas em segunda dose.

A título de exemplo, um estudo recente, realizado no Canadá⁸, documenta um maior risco de desenvolvimento de miocardite e pericardite com a utilização de esquemas vacinais heterólogos com vacinas mRNA (Comirnaty® e Spikevax®), que parece ser particularmente notado para a Spikevax®, estando estes dados em avaliação pela OMS.⁹

Importa, contudo, destacar que o aumento da reatogenicidade, com esquemas heterólogos, nalguns estudos não esteve associado a questões de segurança graves e, de um modo geral, **o perfil de segurança foi semelhante**, aos registados para esquemas homólogos.

Esquemas heterólogos em reforço de protocolos primários

Relativamente à administração de esquemas heterólogos no contexto de dose de reforço de protocolos primários, os resultados em termos de perfil de eficácia e de segurança têm sido análogos aos observados para os esquemas heterólogos de protocolos primários.

Nomeadamente, **a administração de reforços heterólogos tem demonstrado uma capacidade superior de indução de imunogenicidade, tanto humoral como celular**, quando comparado com uma administração homóloga para o mesmo esquema primário.

Também na avaliação da segurança se tem verificado uma reatogenicidade aceitável, expectável e em geral semelhante à observada para os esquemas homólogos correspondentes.

⁸ Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. medRxiv. doi:10.1101/2021.12.02.21267156.

⁹ Organização Mundial da Saúde. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. 16 December 2021.

- Um dos estudos que gerou uma maior evidência neste tópico, foi o estudo de Atmar et al¹⁰, realizado em 458 indivíduos nos Estados Unidos da América, administrados com 9 combinações de esquemas primários e reforços (com as vacinas da Comirnaty®, Spikevax® e COVID-19 Vaccine Janssen®) e que permitiu observar um aumento nos níveis de proteção (sob a forma de imunogenicidade humoral e celular) seja de reforços homólogos ou heterólogos, com um maior aumento desse efeito nos reforços heterólogos, embora um dos grupos avaliados (esquema primário e reforço com a COVID-19 Vaccine Janssen®) não tenha atingido níveis elevados de títulos de anticorpos específicos e neutralizantes para o SARS-CoV-2. Apesar do desenho do estudo não ter sido direcionado para a comparação entre os vários protocolos, é possível concluir que o esquema homólogo e reforço com a vacina COVID-19 Vaccine Janssen® resultou num nível de resposta significativamente inferior quando comparado com os restantes esquemas homólogos e heterólogos. Adicionalmente, pode ser observado, neste estudo, que **há uma maior indução de resposta imunitária quando se efetuou o reforço de um protocolo primário de COVID-19 Vaccine Janssen® (1 administração) com uma vacina mRNA do que o reforço de um protocolo primário de mRNA (2 administrações) com um reforço de vacina da COVID-19 Vaccine Janssen®**. Os melhores resultados em termos de resposta imunitária foram verificados quando o reforço é feito com uma vacina mRNA, qualquer que seja o esquema primário.
- Outro estudo que permitiu avaliar a evidência de forma consistente foi o estudo COV-BOOST do Reino Unido¹¹, realizado em 18 centros com 2 883 indivíduos com protocolo primário de Vaxevria® e Comirnaty®, tendo sido avaliada a imunogenicidade e reatogenicidade da administração de reforços com 7 vacinas diferentes (mRNA, vetor viral, proteicas e vírus inativado). Novamente, os resultados demonstraram que os melhores resultados na indução de resposta imunitária estão, de forma geral, associados à administração de vacinas mRNA em dose de reforço, qualquer que seja o protocolo primário (Vaxevria® ou Comirnaty®). É de realçar neste estudo que, de entre as vacinas de vetor viral, a utilização da COVID-19 Vaccine Janssen® como reforço induziu respostas maiores quando comparada com a Vaxevria®, qualquer que seja o protocolo primário. Igualmente, o reforço com COVID-19 Vaccine Janssen® em indivíduos com protocolo primário com Comirnaty® induziu uma resposta semelhante ao protocolo primário completo homólogo com Comirnaty®.
- O estudo SWITCH¹² incluiu 434 profissionais de saúde (18-65 anos) com protocolo primário de Janssen e avaliou a administração de reforços homólogos (segunda dose de COVID-19 Vaccine Janssen®) ou heterólogos com mRNA (Comirnaty® e Spikevax®).

¹⁰ Atmar RL, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv. (2021). doi: 10.1101/2021.10.10.21264827

¹¹ Munro, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;398(10318):2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3

¹² Sablerolles et al. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. medRxiv. (2021) doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.21264979>

Neste estudo, foi possível mostrar que **o reforço com vacinas mRNA originou respostas de indução de imunidade humoral e celular significativamente maiores comparativamente ao reforço homólogo com COVID-19 Vaccine Janssen®.**

As observações destes 3 estudos de maior dimensão relativamente à imunogenicidade das várias combinações de esquemas de reforço têm sido confirmadas por estudos de dimensão mais reduzida. Relativamente às questões de segurança, parecem ser análogas às já observadas nos esquemas primários, não sendo ainda possível concluir com rigor para quais das combinações existe uma maior reatogenicidade, embora de forma geral os perfis de segurança sejam sobreponíveis.

RESPOSTA IMUNITÁRIA

Um dos objetivos da vacinação consiste na indução de um estado imunitário conducente a uma resposta mais rápida e de maior magnitude que a resposta primária, isto é, uma resposta secundária.¹³ As doses de reforço originam, por esta razão, respostas secundárias mais rápidas que as primárias. Mesmo nos esquemas de vacinação iniciais já se demonstrou que a segunda dose de vacinas com esquema de duas doses, ou uma dose em pessoas com infeção prévia, conduzem a um aumento de títulos de anticorpos neutralizantes contra a proteína *spike* (S) ao fim de 7 dias, enquanto a primeira dose tem uma cinética mais lenta.¹⁴

Especificamente no caso das doses de reforço, já existem estudos que permitem aferir o modo como esta resposta secundária conduz a um rápido reforço da efetividade vacinal. Estes estudos mostram o impacto de uma dose de reforço na subida da EV contra infeção sintomática pré-reforço. Uma semana após a administração da dose de reforço, a EV já atinge valores iguais ou superiores aos observados imediatamente após o esquema vacinal primário.¹⁵ Note-se ainda que a efetividade vacinal observada após a primeira semana não aumenta após 2-4 semanas.

Logo, os dados disponíveis permitem concluir que **a proteção vacinal adquirida pela dose de reforço é atingida ao fim de uma semana da sua administração.**

CONCLUSÕES

Através da análise da evidência científica disponível, são possíveis as seguintes conclusões:

¹³ Plotkin, Stanley A., et al. *Vaccines E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2017.

¹⁴ Saadat, Saman, et al. "Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2." *Jama* 325. 14(2021): 1467-1469.

¹⁵ UK Health Security Agency - COVID-19 vaccine surveillance report, Week 1. 6 January 2022.

- A primovacinação ou vacinação com doses de reforço com esquemas vacinais heterólogos, pode aumentar a resposta imunitária, quando comparada com esquemas vacinais homólogos, pelo menos, em certas combinações de vacinas;
- Os esquemas heterólogos apresentam um perfil de tolerabilidade semelhante e imunogenicidade aumentada comparativamente aos obtidos para os esquemas homólogos correspondentes;
- Os melhores resultados em termos de resposta imunitária foram verificados quando o reforço é efetuado com uma vacina de mRNA, qualquer que seja o esquema vacinal primário;
- Através da análise das diferentes combinações de doses de reforço heterólogas, a vacinação com uma dose de vacina de mRNA, após vacinação primária com vetor de adenovírus, aparenta ser mais imunogénica do que o contrário;
- O reforço com vacinas mRNA originou respostas de indução de imunidade humoral e celular significativamente maiores comparativamente ao reforço homólogo com a *COVID-19 Vaccine Janssen®*;
- Alguns dados sugerem que, de entre as vacinas de vetor viral, a utilização da *COVID-19 Vaccine Janssen®* como reforço induziu respostas maiores quando comparada com a *Vaxevria®*, qualquer que seja o protocolo primário.
- É possível verificar nos estudos efetuados que a proteção vacinal adquirida pela dose de reforço é atingida após uma semana da sua administração;
- A vacinação heteróloga com uma dose de reforço de vetor viral ou Spikevax® tende a apresentar mais eventos adversos locais ou sistémicos;
- Os esquemas heterólogos entre vacinas de mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®) aparentam ter um risco mais elevado de desenvolvimento de miocardites e pericardites quando comparados com esquemas homólogos com as mesmas vacinas, mas estes dados carecem de validação adicional;
- De um modo geral, o perfil de segurança, parece ser análoga ao observado nos esquemas primários, não sendo ainda possível concluir com rigor para quais das combinações existe uma maior reatogenicidade.

RECOMENDAÇÃO

Face ao exposto, a CTVC recomenda:

1. A manutenção da atual recomendação de vacinação de reforço com uma vacina de mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®), independentemente do esquema vacinal primário;
2. A vacinação com mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®) deve ser, preferencialmente, realizada com uma vacina da mesma marca, enquanto se mantém a avaliação de mais dados de segurança
3. Em situações de hipersensibilidade a vacinas de mRNA ou aos seus constituintes, poderá ser considerada a vacinação com uma dose de reforço com uma vacina

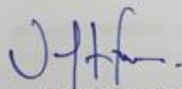
- aprovada para esta indicação pela EMA (ex. *COVID-19 Vaccine Janssen®*), de acordo com as recomendações constantes nas Normas específicas destas vacinas e após a realização de uma avaliação de benefício-risco individual pelo médico assistente;
4. Deve ser considerado um período de 7 dias (uma semana) para efeitos da proteção adquirida após vacinação com uma dose de reforço.

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução do conhecimento científico, da situação epidemiológica e das avaliações de farmacovigilância relativas às vacinas contra a COVID-19, podendo atualizar as suas recomendações a qualquer momento.

Lisboa, 20 de janeiro de 2022

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmiento, Diana Costa, João Rocha, Luís Graça, Luísa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Marta Valente Pinto, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R. Fonseca.

O presente parecer teve a votação favorável de todos os membros.



Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC