INTERCAMBIALIDAD DE VACUNAS COVID-19

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

30 de Junio 2021

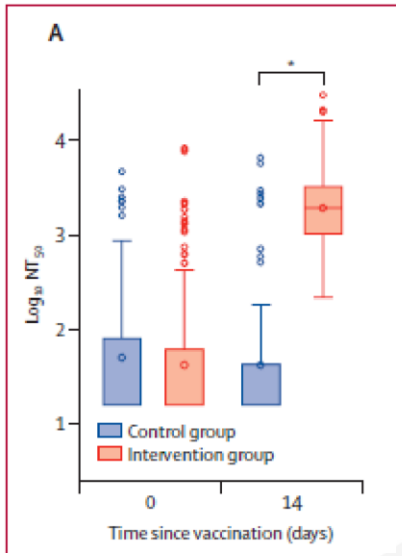
Ministerio de Salud
Argentina

CombiVacS – España

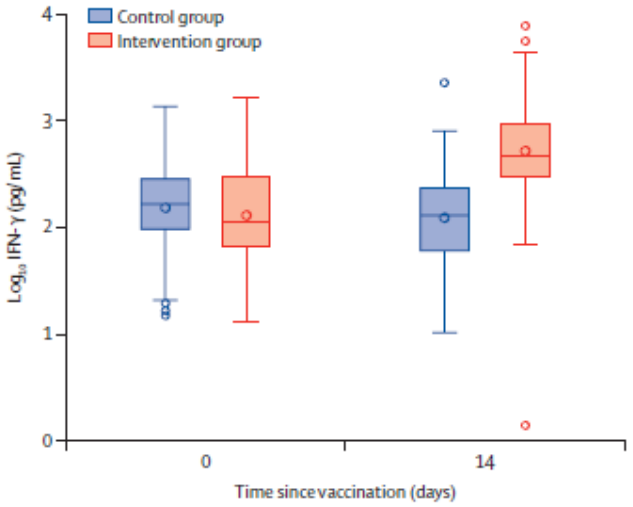
GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN | Instituto de Salud Carlos III

salud Argentina unida

Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial



- Ensayo clínico en fase 2, comparativo, aleatorizado. Cinco centros de España
- Evaluar la seguridad e inmunogenicidad de vacunación heteróloga AZ/BNT 18 a 60 años
- Participantes: 676 voluntarios, menores de 60 años, intervalo 8 a 12 semanas
- Resultados
  - ✓ 663 voluntarios: 441 AZ/BNT y 222 sin segunda dosis
  - ✓ Aumento robusto Ac anti S y RBD y NT a los 14 días de dosis de refuerzo heteróloga. Respuesta celular aumentada
  - ✓ Efectos adversos dentro de lo esperado, leves o moderados, en los primeros 2-3 días después de recibir la vacuna, similares a los detectados con los esquemas de vacunación homólogos.
  - ✓ No internaciones.



“el uso combinado de las vacunas de AstraZeneca y Pfizer contra el SARS-CoV-2 ofrece una potente respuesta inmunitaria”

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01420-3/fulltext

COM-COV

UNIVERSITY OF OXFORD

COM-COV
Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations

salud Argentina unida

- Coordinado por Universidad de Oxford, multicéntrico
- Estudio de vacunación COVID-19 heterólogo primo-refuerzo aleatorizado, multicéntrico, ciego, que estudia la combinación de las diferentes vacunas aprobadas en UK.
- Objetivo: evaluar inmunogenicidad y seguridad posterior a la combinación de vacunas.
    - **Com-COV**: 820 participantes >50 años, randomizados a recibir AZ o Pfizer a las 4 y 12 semanas.
    - **Com-COV 2**: 1.050 > 50 años que ya recibieron primer dosis de AZ o Pfizer en las 8-12 semanas previas al enrolamiento. Se asignarán a recibir la misma vacuna para su segunda dosis o una dosis de Novavax o Moderna o AZ o Pfizer.

Link: https://comcovstudy.org.uk/home

Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data

THE LANCET

12-5-2021 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6

salud Argentina unida

✓Datos preliminares de reactogenicidad autoreportados a los 7 días después de 1° dosis y de booster en los participantes randomizados a recibir la vacuna con intervalo de 28 días.
✓Los datos de inmunogenicidad serán presentados en junio

✓Reclutamiento del 11 al 26/2/21. 830 enrolados: 463 asignados a los cuatro grupos (ChAd/ChAd; ChAd/BNT; BNT/BNT y BNT/ChAd) con intervalo de 28 días y 367 a 84 días.

✓Vacunación HOMÓLOGA: > reactogenicidad sistémica en primer dosis en el grupo Chad y para segunda en el grupo BNT

✓Ambos esquemas HETERÓLOGOS generaron > reactogenicidad posterior al booster, comparado con el esquema homólogo: febrícula 34% ChAd/BNT vs 10% ChAd/ChAd (dif 24% IC 13-35) y en 41% BNT/ChAd vs 21% BNT/BNT (dif 20 IC 8-33). Similar en los demás síntomas. No hospitalizaciones

✓Perfil hematológico y bioquímico fueron similares en grupo heterólogo y homólogo. No se registraron casos de trombocitopenia hasta el día 7 post booster.

Análisis de seguridad provisional: aumento de reactogenicidad sistémica después de la dosis de refuerzo en los esquemas de vacunas heterólogas en comparación con los esquemas de vacunas homólogas, y esto fue acompañado por un mayor uso de paracetamol. Todos los síntomas fueron de corta duración y no se detectaron alteraciones hematológicas ni de laboratorio.

1 **Safety and immunogenicity report from the Com-COV study – A single-blind randomised non-**
2 **inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an**
3 **adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine.**

THE LANCET

25-6-2021
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014

Fase II , no inferioridad, ciego para el participante, randomizado

830 participantes. 463 fueron randomizados en 4 brazos a recibir el booster a los 28 días. Mediana 57 años. 45.8% mujeres.

- Mediana de Ac anti S (ELISA) a 28 días fue no inferior en el grupo ChAd/BNT que el en grupo ChAd/ChAd
- En el grupo que inició el esquema con BNT no pudo demostrarse no inferioridad BNT/ChAd vs BNT/BNT
- Respuesta celular a 28 días en el grupo ChAd/BNT fue superior a los demás grupos
- Aumento de reactogenicidad en grupos que recibieron esquemas heterólogos vs homólogos.
- Se registraron 4 eventos serios , ninguno relacionado a la vacunación.
- 4 casos de COVID (3 en los primeros 7 días de vacunación y uno a los 54 días que no había recibido 2da dosis.

✓Primer estudio en demostrar inmunogenicidad de esquema BNT/ChAd
✓Todos los esquemas estudiados indujeron Ac anti S que fueron efectivos en prevenir COVID sintomático, cuando se administraron 4-12 semanas posterior a primer dosis. Sin embargo, los esquemas con BNT fueron más inmunogénicos que el homologo ChAd/ChAd.
✓Ninguno de los esquemas heterólogos fue superior al BNT/BNT en Ac neutrolizantes.
✓Los esquemas heterólogos fueron eficacez y pueden ser considerados en ciertas circunstancias en los programas de vacunación

Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study

salud Argentina unida

✓340 PS vacunados entre 27 diciembre 2021 y 21 de mayo 2021 en Charité - Universitätsmedizin Berlin

✓Estudio observacional

✓Esquema homólogo BNT/BNT con 21 días de intervalo vs heterólogo ChAdOx/BNT con intervalo de 10-12 semanas

Vaccine group	BNT/BNT[1] homologous boost		ChAdOx[2]/BNT heterologous boost	
Prime to boost interval , median days (IQR)	21 (21-21)		71 (70-73)	
Prime and boost vaccination	1st BNT, n=179	1st BNT / 2nd BNT n=189	1st ChAdOx n=151	1st ChAdOx / 2nd BNT n=110
Reactogenicity data, n	178	159	148	99
Age, median years (IQR)	34 (29-44)	34 (29-43)	35 (28-47)	37 (29-51)
Female, n (%)	98 (55.0%)	87 (54.7%)	101 (68.2%)	77 (77.8%)
Serology data measured, n	94	101	57	61
Δvaccination to sampling, median days (IQR)	21 (21-21)	28 (27-30.5)	26 (22-28)	21 (I21-21)
Age, median years (IQR)	35 (30.75-48)	35 (30.5-47.5)	38 (31-52.5)	38 (30.5-51.5)
Female, n (%)	66 (70.2%)	73 (72.3%)	46 (80.7%)	47 (77.1%)

Table 1: Baseline characteristics and schedule of BNT/BNT homologous prime and boost and ChAdOx/BNT heterologous prime and boost study participants.
[1]BNT: BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, [2]ChAdOx: ChAdOx1-nCoV19 COVID-19 vaccine, IQR: interquartile range

Hillus D, medRxiv. 2021 May 22. doi: 10.1101/2021.05.19.21257334.

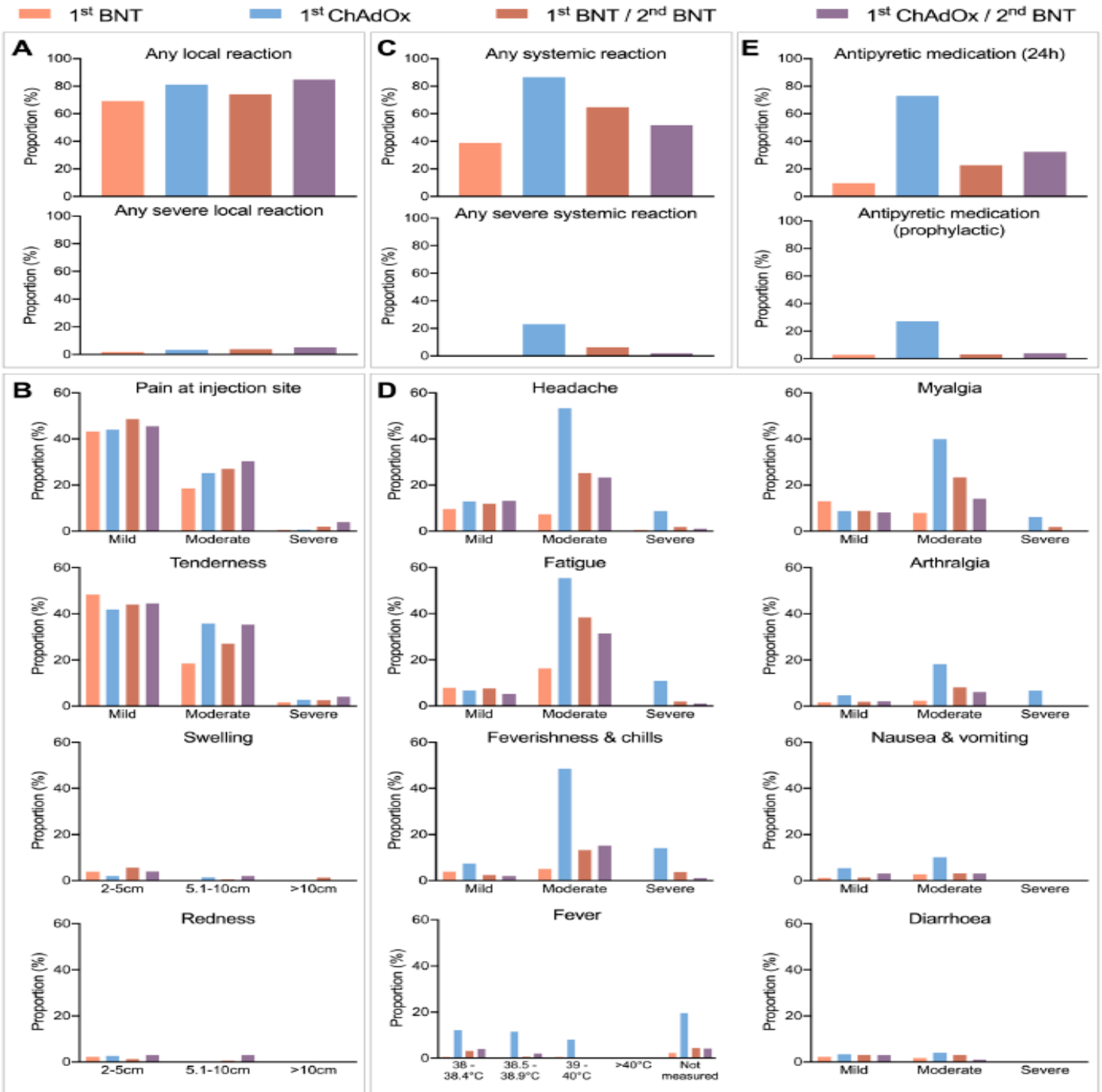
Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study

REACTOGENICIDAD

Reacciones locales: no diferencias en frecuencia y gravedad con primeras dosis y refuerzos, con excepción de ligero aumento en esquema heterólogo

Reacciones sistémicas: mas frecuente con primeras dosis de ChAdOx seguida de BNT/BNT

Requerimiento de antipirético (24 hs.) mas con primeras dosis de ChAdOx (72%) vs esquema heterólogo (32%)



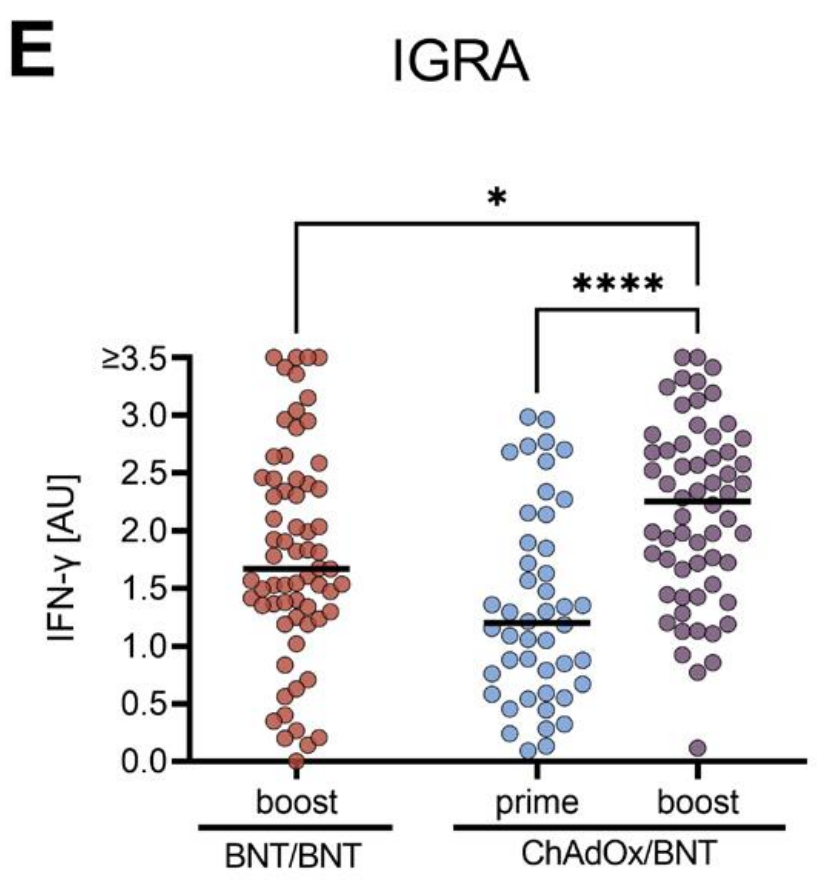
Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study

INMUNOGENICIDAD

La respuesta de células T específica contra S1 se midió mediante liberación de IFN-γ (IGRA).

Tres semanas después de la primera dosis con ChAdOx, los participantes mostraron respuestas robustas de células T.

La reactividad de las **<u>células T fue significativamente mayor después de esquema heterólogo</u>** que BNT / BNT homólogo (1,67 AU, IQR: 1,29-2,45, frente a 2,25 AU, IQR: 1,57-2,73, p = 0,0255)



Conclusiones: La inmunización heteróloga con ChAdOx / BNT con un intervalo de vacunación de 10-12 semanas es bien tolerada y altamente inmunogénica, comparable a la vacunación homóloga BNT / BNT.

INTERCAMBIABILIDAD – CDC 01/06/21

Ambas dosis de la serie deben completarse con el mismo producto.

Situaciones excepcionales:

1. La vacuna de ARNm administrada para la primera dosis no se puede determinar o ya no está disponible, se puede administrar cualquier vacuna de ARNm disponible en un intervalo mínimo de 28 días entre dosis para completar el esquema.

2. Si recibió la primera dosis de una vacuna de ARNm pero no puede completar la serie con la misma vacuna ARNm COVID-19 o con una vacuna diferente (p. ej., debido a una contraindicación), se puede considerar una dosis única de Janssen con un intervalo mínimo de 28 días

INTERCAMBIABILIDAD – Canadá 1/06/21

Public Health Agency of Canada
Agence de la santé publique du Canada

salud
Argentina unida

NACI recomienda

- Las personas que recibieron una primera dosis de la vacuna AstraZeneca/ COVISHIELD pueden recibir la vacuna AstraZeneca / COVISHIELD o una vacuna de ARNm (Pfizer-BioNTech o Moderna) para su segunda dosis.

- A las personas que recibieron una primera dosis de una vacuna de ARNm (Pfizer-BioNTech o Moderna) se les debe ofrecer la misma vacuna de ARNm para su segunda dosis. Si la misma vacuna de ARNm no está disponible o se desconoce, otra vacuna de ARNm puede considerarse intercambiable y debe ofrecerse para completar la serie de vacunas.

https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/rapid-response-interchangeability.html#fn11
https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html

INTERCAMBIABILIDAD – Canadá 1/06/21

Public Health Agency of Canada
Agence de la santé publique du Canada

salud
Argentina unida

Fundamento

- Intercambiabilidad no es un concepto nuevo y ya se utiliza con otras vacunas (Influenza . Hepatitis A)
- VITT asociado a vacunas de vectores virales. Varios países europeos como Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Noruega, España y Suecia ofrecen segundas dosis con ARNm.
- Datos recientes de seguridad e inmunogenicidad muestran:

✓ Primera dosis de AstraZeneca seguida de ARNm tiene un buen perfil de seguridad. Existe la posibilidad de un aumento de los efectos secundarios a corto plazo cuando se utilizan esquemas mixtos de vacunas COVID-19, que incluyen cefalea, fatiga y malestar general (++ con intervalo corto de 4 semanas). Efectos temporales y se resuelven sin complicaciones.

✓ La tasa de VITT después de la segunda dosis de la vacuna AstraZeneca / COVISHIELD parece ser más baja que con la primera dosis, pero ha aumentado con el tiempo, con estimaciones actuales de aproximadamente 1 por cada 600.000 personas vacunadas.

✓ Existe evidencia de que proporcionar una vacuna de ARNm después de la vacuna AstraZeneca aumenta la respuesta inmune, que es lo que esperamos de una segunda dosis.

INTERCAMBIABILIDAD – Inglaterra 9/06/21

Public Health England

salud Argentina unida

- Idealmente completar esquema con la misma vacuna que se inicio.

- Si se desconoce o no esta disponible (incluido vacunación en el extranjero) sería razonable ofrecer completar esquema con la vacuna disponible, sobre todo en individuos de alto riesgo y para no perder oportunidad de vacunación.

- Informar sobre la mayor reactogenicidad con esquema heterólogo (fiebre, malestar general, artralgias, mialgias).

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992270/COVID-19_vaccination_programme_guidance_for_healthcare_workers_09_June_2021_v3.8.pdf

INTERCAMBIABILIDAD – Inglaterra 9/06/21

Public Health England

salud Argentina unida

Appendix 1. Vaccine interchangeability guidance

Vaccine name	Type	Efficacy (whole course)**	Approval	Comments	Protocol	Advice	UK alternative
AstraZeneca	Adenovirus vector (ChAdOx) vs spike	80% [1]	UK MHRA EMA	RCTs and robust observational data	18yrs+, 2 doses, 4 to 12 weeks gap	If partial vaccination and confirmed as eligible in UK programme: • complete course with same vaccine if possible (or closest alternate) 12 weeks after first dose • if more than 12 weeks since first dose, complete course as soon as possible If complete course given: • no further immediate vaccine needed • enrol for booster in UK if introduced	Locally available
Pfizer BioNTech BNT162b2	mRNA vs spike	95% [2]	UK MHRA EMA / FDA		12yrs+, 2 doses, 3 to 12 weeks gap		Moderna
Institute of India Covishield	Identical to AstraZeneca	80%	-		18yrs+, 2 doses, 4 to 12 weeks gap		AstraZeneca
Moderna mRNA 1273	mRNA vs spike	94% [3]	UK MHRA EMA / FDA	RCTs	18yrs+, 2 doses, 4 to 12 weeks gap		Pfizer
Novavax NVX-CoV2373	Recomb spike protein with novel adjuvant	89% [4]	-	RCT (Phase 3 interim data)	18yrs+, 2 doses, 3 weeks gap		Locally available

Vaccine name	Type	Efficacy (whole course)**	Approval	Comments	Protocol	Advice	UK alternative
Jansen / J&J	Recomb adenovirus (Ad26) vector vs spike	66% (1 dose) [5]	EMA / FDA	RCTs	18yrs+, 1 dose	If vaccinated with 1 or 2 doses and confirmed as eligible in UK programme: • provide 1 dose of UK approved vaccine 12 weeks after first dose • enrol for booster in UK if introduced If vaccinated with 3 doses • no further immediate vaccine needed	Locally available
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Two adenoviruses (Ad26 & Ad5) vs spike	92% [6]	-	RCT (interim results)	18yrs+, 2 doses, 3 weeks gap		Locally available
Sinopharm	Whole inactivated coronavirus	Efficacy 78.9%	WHO	Limited testing in elderly. Low efficacy in some observational studies	2 doses (3 in some cases)		Locally available
Sinovac	Whole inactivated coronavirus	Efficacy 51 to 91%	WHO awaited		2 doses		Locally available
CanSinoBio	Adenovirus vector (Ad5) vs spike	67.5%	-	Manufacturer data	1 dose	If vaccinated with 1 or 2 doses and confirmed as eligible in UK programme: • provide 1 dose of UK approved vaccine 12 weeks after first dose	Locally available
Covaxin	Whole inactivated coronavirus	81% [7]	-	RCT (Phase 3 interim results: 43 cases)	2 doses		Locally available

**All trials use different criteria for what counts as an infection which can lead to variations in results for effectiveness so trials should not be compared. However, all vaccines will reduce hospitalisations and deaths.

INTERCAMBIABILIDAD – Australia 17/06/2021

Australian Government
Department of Health

salud
Argentina unida

Ambas dosis de la serie deben completarse con el mismo producto.

Excepciones:

1. Anafilaxia o una reacción alérgica grave después de la primera dosis de la vacuna COVID-19, se debe considerar una marca alternativa para la segunda dosis. No es necesario administrar una tercera dosis
2. VITT después de la primera dosis AstraZeneca, se puede completar con BNT. No es necesario administrar una tercera dosis

- https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/06/covid-19-vaccination-atagi-clinical-guidance-on-covid-19-vaccine-in-australia-in-2021_1.pdf

INTERCAMBIABILIDAD – España 22/06/2021

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD

salud Argentina unida

Ambas dosis de la serie deben completarse con el mismo producto.

Nota del 18/05:

Esquema heterólogo para menores de 60 años que iniciaron con ChAdOx, segundas dosis con BNT con un intervalo de 12 semanas. Excepto para individuos no acepten el esquema, pueden completar con ChAdOx bajo CI.

- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion7_Nota_Segundadosis_Personasmenores60anos.pdf
- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion8_EstrategiaVacunacion.pdf

Recomendaciones internacionales: intercambiabilidad

Public Health Agency of Canada / Agence de la santé publique du Canada

SI
- ChAdOx/ARNm

Public Health England

SI
- Vacuna disponible

World Health Organization

NO
- Completar esquema con misma vacuna

CDC Centers for Disease

NO
- Completar esquema con misma vacuna

Gobierno de España – Ministerio de Sanidad

SI
- Personas <60 años: ChAdOx/BNT

Australian Government Department of Health

SI
- Anafliaxia/alergia grave/VITT: ChAdOx/BNT

La mayoría de la evidencia y recomendaciones internacionales sugieren esquema heterólogo ChAdOx/BNT

salud Argentina unida

Consulta a la CoNaIn

Disponibilidad de dosis

Seguridad

Inmunogenicidad

Eficacia/efectividad

1. ¿Se recomendaria esquemas heterólogos?
2. ¿Independientemente de las vacunas disponibles?

salud
Argentina unida