

Γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για την επέκταση χρήσης του εμβολίου AstraZeneca/Oxford σε άτομα όλων των ηλικιών (07/03/2021)

Σε έκτακτη συνεδρίαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών (ΕΕΕ) στις 07/03/2021 εξετάστηκαν τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 των AstraZeneca/Oxford (AZ/OX) για άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω.

Σημειώνεται ότι σε σχέση με το εμβόλιο αυτό, στις 05/02/2021, όταν ήταν διαθέσιμα μόνο τα δεδομένα από την κλινική δοκιμή φάσης III του εμβολίου AZ/OX, βάσει της οποίας το εμβόλιο έλαβε άδεια από τις ρυθμιστικές αρχές, η ΕΕΕ είχε λάβει την εξής απόφαση:

« Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών ανασκόπησε λεπτομερώς όλα τα υπάρχοντα δεδομένα σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/ AstraZeneca) μετά την πρόσφατη έγκριση του εμβολίου από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση σε άτομα 18 ετών και άνω (EMA, 29/01/2021) και ενόψει της δυνατότητας διάθεσής του στην Ελλάδα κατά το προσεχές διάστημα.

Η Επιτροπή κρίνει ότι, σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα, το εμβόλιο ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) έχει πολύ καλά χαρακτηριστικά ασφάλειας, ικανότητας να δημιουργεί ανοσία (ανοσογονικότητας) και αποτελεσματικότητας.

Ειδικότερα:

- α) Είναι ασφαλές, γίνεται καλά ανεκτό από τα άτομα που το λαμβάνουν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι στην πλειονότητα ήπιες ή τοπικές.
- β) Προστατεύει το σύνολο σχεδόν των εμβολιασμένων από σοβαρή νόσηση και από ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, ενώ προστατεύει μεγάλο μέρος των εμβολιασμένων και από ήπια νόσο.
- γ) Δημιουργεί υψηλούς τίτλους αντισωμάτων σε άτομα όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων μεγάλης ηλικίας, και επιπλέον προκαλεί ισχυρή διέγερση της κυτταρικής ανοσίας, που αποτελεί ουσιαστικό μέρος της ανοσοποίησης.
- δ) Φαίνεται να μειώνει την ιοφορία στα εμβολιασμένα άτομα που τυχόν θα μολυνθούν από το περιβάλλον τους και ως εκ τούτου συμβάλλει στον περιορισμό της διασποράς του ιού.

Αναφορικά με την προστασία από σοβαρή και από ήπια νόσηση (βλ. σημείο (β)), σημειώνεται ότι ο αριθμός ηλικιωμένων ατόμων που έχουν προς το παρόν συμπεριληφθεί στις δημοσιευμένες μελέτες είναι σχετικά μικρός, οπότε δεν υπάρχει ισχυρή σχετική τεκμηρίωση ως προς τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Με βάση, όμως, τα δεδομένα που υπάρχουν για την ανοσογονικότητα του εμβολίου σε όλες τις ηλικίες (βλ. σημείο (γ)) εκτιμάται ότι η προστασία πιθανότατα αφορά και τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Αναφορικά με το διάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης δόσης του εμβολίου, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων δημιουργεί υψηλότερα επίπεδα τελικής προστασίας σε σχέση με μικρότερα μεσοδιαστήματα.

Συμπερασματικά:

- Η ΕΕΕ συστήνει τον εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 (Oxford/ AstraZeneca) για άτομα ηλικίας 18 έως και 64 ετών.

- Η ΕΕΕ συστήνει διάστημα 12 εβδομάδων μεταξύ πρώτης και δεύτερης δόσης του εμβολίου.
- Οι συστάσεις αυτές μπορεί να τροποποιηθούν στο προσεχές διάστημα ανάλογα με τα νεότερα δεδομένα. »

Στη συνεδρίαση της 07/03/2021, η Επιτροπή συζήτησε ιδιαίτερα τρεις κύριες δημοσιεύσεις που σχετίζονται με το θέμα, οι οποίες περιλαμβάνουν δεδομένα που προέρχονται από τη Βρετανία, όπου από τον Δεκέμβριο 2020 γίνεται μαζικός εμβολιασμός [1-3].

Η πιο σημαντική από αυτές, που έγινε από το Public Health England και συνεργαζόμενους φορείς, δημοσιοποιήθηκε με τη μορφή της προδημοσίευσης στις 02/03/2021 και αφορά τους εμβολιασμούς των ατόμων 70 ετών και άνω που έγιναν στην Αγγλία έως 19/02/2021 [1]. Πρόκειται για μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων με σχεδιασμό «αρνητικού ελέγχου» (test negative design), δηλ. ως ομάδα σύγκρισης ελήφθησαν τα άτομα με ύποπτα συμπτώματα στα οποία έγινε τεστ και είχαν αρνητικό αποτέλεσμα. Η μελέτη περιέλαβε τα άτομα που ελέγχθηκαν με PCR για SARS-CoV-2 σε κοινοτικό επίπεδο και αξιοποίησε το σχετικό εθνικό ηλεκτρονικό αρχείο, συνδέοντας τις πληροφορίες από αυτό με τις πληροφορίες από το εθνικό ηλεκτρονικό αρχείο νοσηλείων σε νοσοκομείο. Ο υπολογισμός των δεικτών αποτελεσματικότητας του εμβολίου έγινε με στάθμιση των ευρημάτων για διάφορα χαρακτηριστικά όσων μετείχαν στη μελέτη. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτήν περιελήφθη μεγάλος αριθμός ατόμων – περίπου 55.000 άτομα 70 ετών και άνω για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου AZ/OX κατά το διάστημα 14+ ημέρες μετά την πρώτη δόση εμβολιασμού (βλ. Πίνακα).

Η αποτελεσματικότητα μίας δόσης του εμβολίου AZ/OX στα άτομα 70 ετών και άνω βρέθηκε **60%** (διάστημα αξιοπιστίας 95% [ΔΑ95%] 41 έως 73%) 28-34 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και **73%** (ΔΑ95% 27 έως 90%) 35 ημέρες ή περισσότερο μετά τον εμβολιασμό. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε πρόσθετη προστασία από νοσηλεία σε νοσοκομείο: Τα εμβολιασμένα άτομα αυτής της ηλικίας που εμφάνισαν συμπτώματα είχαν μειωμένη πιθανότητα νοσηλείας κατά **37%** (ΔΑ95% 3 έως 59%). Έτσι, η συνολική αποτελεσματικότητα μίας δόσης του εμβολίου έναντι εισαγωγής σε νοσοκομείο στα άτομα 70+ ετών εκτιμήθηκε σε περίπου **80%** (αδρή εκτίμηση). *Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δείχνει ότι το εμβόλιο AZ/OX είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη της νόσου COVID-19 σε άτομα 70 ετών και άνω, ακόμη και με μία δόση του εμβολίου. Δείχνει, επίσης, σημαντική αποτελεσματικότητα για πρόληψη σοβαρής νόσησης που χρειάζεται νοσηλεία σε νοσοκομείο.*

Η Επιτροπή συνέκρινε τα ευρήματα αυτά με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής φάσης III του εμβολίου AZ/OX, στην οποία μεταξύ άλλων είχε στηριχθεί για να λάβει την απόφασή της στις 05/02/2021 (τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με μάρτυρες βάσει της οποίας το εμβόλιο έλαβε άδεια από τις ρυθμιστικές αρχές) [4-5]. Η μελέτη εκείνη είχε περιλάβει περιορισμένο αριθμό ατόμων 65 ετών και άνω – περίπου 1.400 άτομα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου κατά το διάστημα 15+ ημέρες μετά τη δεύτερη δόση εμβολιασμού (βλ. Πίνακα). Η αποτελεσματικότητα που είχε βρεθεί ήταν 52%, με διάστημα αξιοπιστίας (ΔΑ95%) **από -59% έως 85%**, δηλ. το διάστημα αξιοπιστίας ήταν πολύ ευρύ (λόγω του μικρού αριθμού ατόμων στη μελέτη, ιδιαίτερα αυτών με νόσο, που

ήταν μόνο 12) και με ασφάλεια περιελάμβανε την τιμή μηδέν, που ισοδυναμεί με την εκτίμηση ότι κατά πάσαν πιθανότητα το εμβόλιο δεν είναι αποτελεσματικό. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα της μελέτης εκείνης εμπεριείχαν σημαντική αβεβαιότητα για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω – παρά την ικανότητα του εμβολίου να δημιουργεί αντισώματα (ανοσογονικότητα) που είχε βρεθεί και στις ηλικίες αυτές [6].

Πίνακας. Σύγκριση αριθμού ατόμων που μετείχαν α/ στη μελέτη του Public Health England για το εμβόλιο AZ/OX, άτομα 70+ ετών [1], και β/ στην κλινική δοκιμή φάσης III του εμβολίου AZ/Ox βάσει της οποίας το εμβόλιο έλαβε άδεια από τις ρυθμιστικές αρχές, άτομα 65+ ετών [4-5]

α/ Εμβόλιο AZ/OX, 1 δόση: Μελέτη Public Health England, άτομα 70+ ετών, 14+ ημέρες μετά τον εμβολιασμό				β/ Εμβόλιο AZ/OX, 2 δόσεις: Κλινική δοκιμή φάσης III, άτομα 65+ ετών, 15+ ημέρες μετά τον εμβολιασμό με 2η δόση			
	Νόσος +	Νόσος –	Σύνολο		Νόσος +	Νόσος –	Σύνολο
Εμβόλιο +	587	2.177	2.764	Εμβόλιο +	4	699	703
Εμβόλιο –	15.287	36.668	51.955	Εμβόλιο –	8	672	680
Σύνολο	15.874	38.845	54.719	Σύνολο	12	1.371	1.383

Πηγή στοιχείων (ίδιοι υπολογισμοί): Lopez Bernal J et al [1], table 3· WHO [5], table 1.

Η δεύτερη μελέτη που η ΕΕΕ έλαβε υπόψη πραγματοποιήθηκε στην περιοχή του Bristol της Βρετανίας και εκτίμησε την αποτελεσματικότητα μίας δόσης εμβολίου AZ/OX έναντι της νοσηλείας σε νοσοκομείο για άτομα 80+ ετών, 14+ ημέρες μετά τον εμβολιασμό (προδημοσίευση) [2]. Η μελέτη αυτή ήταν επίσης μελέτη ασθενών-μαρτύρων με σχεδιασμό «αρνητικού ελέγχου» (test negative design), και περιέλαβε 36 άτομα που νοσηλεύθηκαν για COVID-19 και 90 άτομα που η νοσηλεία τους αποδόθηκε σε άλλη αιτία: 62 από τα άτομα αυτά είχαν λάβει μια δόση του εμβολίου AZ/OX. Η σταθμισμένη αποτελεσματικότητα μιας δόσης του εμβολίου για την πρόληψη εισαγωγής στο νοσοκομείο για COVID-19 βρέθηκε **80%** (ΔΑ95% 36 έως 95%) στα άτομα ηλικίας 80+ ετών. *Πρόκειται για μελέτη μεθοδολογικά έγκυρη, με σχετικά μικρό αριθμό ηλικιωμένων ατόμων που έλαβαν το εμβόλιο AZ/OX, τα ευρήματα της οποίας συγκλίνουν με αυτά που προέκυψαν από τη μελέτη του Public Health England και ενισχύουν το γενικό της συμπέρασμα.*

Τέλος, η ΕΕΕ έλαβε υπόψη μελέτη που ανέλυσε τα δεδομένα εμβολιασμού στη Σκωτία (προδημοσίευση) [3]. Στη μελέτη αυτή έγινε προοπτική παρακολούθηση του πληθυσμού μετά την έναρξη του προγράμματος εμβολιασμών, αξιοποιώντας πληροφορίες από διασυνδεδεμένα ηλεκτρονικά αρχεία εμβολιασμού, πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, εργαστηριακού ελέγχου και νοσηλείας σε νοσοκομείο. Εκτιμήθηκε η κατά ηλικία αποτελεσματικότητα μίας δόσης εμβολιασμού είτε με το εμβόλιο AZ/OX είτε με αυτό της Pfizer/BioNTech για την πρόληψη εισαγωγής στο νοσοκομείο (χωρίς να γίνει χωριστή εκτίμηση για καθένα από τα δυο εμβόλια). Βρέθηκε αποτελεσματικότητα **79%** (ΔΑ95% 17 έως 95%) για άτομα ηλικίας 65-79 ετών, και **81%** (ΔΑ95% 65 έως 90%) για άτομα 80+ ετών κατά το διάστημα 28-34 ημέρες μετά τον εμβολιασμό (σημειώνεται ότι η μεγάλη πλειονότητα των ατόμων 80+ ετών είχαν λάβει το εμβόλιο AZ/OX). *Τα ευρήματα της μελέτης αυτής (παρά τον περιορισμό που απορρέει από την έλλειψη της παρουσίας*

αποτελεσμάτων για κάθε εμβόλιο χωριστά) συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας του εμβολίου AZ/OX για την πρόληψη της εισαγωγής στο νοσοκομείο σε άτομα 65+ ετών.

Η ΕΕΕ έκρινε ομόφωνα ότι η μελέτη του Public Health England [1], παρότι έχει τη μορφή προδημοσίευσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη για την παρούσα γνωμοδότηση, αφενός λόγω της υψηλής ποιότητας της μη παρεμβατικής αυτής μελέτης από άποψη μεθοδολογίας, όπως εκτίμησαν τα μέλη, και αφετέρου λόγω της επείγουσας σημασίας του θέματος από άποψη δημόσιας υγείας. Οι άλλες δύο μελέτες [2-3], που επίσης δημοσιοποιήθηκαν με τη μορφή προδημοσίευσης, δεν ήταν καθοριστικές για το γενικό συμπέρασμα της Επιτροπής, αλλά είχαν επικουρικό μόνο ρόλο.

Η ΕΕΕ ανασκόπησε επίσης τα δεδομένα και τις συστάσεις διεθνών οργανισμών για τη χορήγηση του εμβολίου AZ/OX σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα και ιδιαίτερα σε άτομα με ανοσοκαταστολή [7-8]. Η Επιτροπή έλαβε υπόψη ότι στις μελέτες που προαναφέρθηκαν –και στον μαζικό εμβολιασμό στη Βρετανία– συμμετείχαν άτομα του γενικού πληθυσμού περιλαμβανομένων ατόμων με προϋπάρχοντα νοσήματα, χωρίς μέχρι σήμερα να εντοπιστούν προβλήματα. Ως εκ τούτου, έχει ήδη συσσωρευθεί σχετική εμπειρία, παρότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα δεν έχει ειδικά διευκρινιστεί και τα αποτελέσματα σχετικών μελετών αναμένονται (όπως εξάλλου συμβαίνει και για τα εμβόλια τεχνολογίας mRNA). Τονίστηκε ότι το εμβόλιο AZ/OX δεν έχει την ικανότητα πολλαπλασιασμού στον ανθρώπινο οργανισμό και έτσι δεν είναι δυνατόν να προκαλέσει λοίμωξη σε όσους εμβολιάζονται, ακόμη και εάν βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή. Τέλος, σημειώθηκε ότι διεθνείς οργανισμοί [7-8] συστήνουν τον εμβολιασμό των ατόμων με υποκείμενα νοσήματα με όποιο εμβόλιο είναι διαθέσιμο, λόγω του αυξημένου κινδύνου για σοβαρή νόσηση που πολλές φορές διατρέχουν και των ενδείξεων από τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα για αναμενόμενο όφελος και ασφάλεια του εμβολιασμού.

Συμπερασματικά, με βάση τα νεότερα δεδομένα, τα κυριότερα από τα οποία περιγράφηκαν συνοπτικά παραπάνω, η ΕΕΕ αποφάσισε να γνωμοδοτήσει υπέρ της επέκτασης της εφαρμογής του εμβολίου AstraZeneca/Oxford σε άτομα όλων των ηλικιών, άνω των 18 ετών. Επιπλέον, διευκρινίζει ότι το εμβόλιο αυτό μπορεί να γίνεται σε όλα τα άτομα ανεξαρτήτως υποκείμενων νοσημάτων.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

- 1) Lopez Bernal J 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. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>. Posted 2 Mar 2021.
- 2) Hyams C 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 preprints. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835. Posted 3 Mar 2021.

- 3) Vasileiou E 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 preprints. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264. Posted 19 Feb 2021.
- 4) Voysey M 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. Lancet 2021; 397: 881–91. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2900432-3>.
- 5) WHO. Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339882/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-background-2021.2-eng.pdf>. Posted 1 Mar 2021.
- 6) Ramasamy MN et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2020; 396(10267): 1979-1993. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32466-1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32466-1).
- 7) WHO. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. 10 February 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339477/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.1-eng.pdf>.
- 8) British Society for Immunology. Statement on COVID-19 vaccines for patients who are immunocompromised or immunosuppressed. 19 January 2021. <https://www.immunology.org/news/bsi-statement-covid-19-vaccines-for-patients-immunocompromised-immunosuppressed>.