

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Recomendações sobre a utilização de NUVAXOVID®

Artigo.
Deverá ser
publicado
no site.

24.2.2022

Gracia Freitas
Diretora-Geral da Saúde

SUMÁRIO EXECUTIVO

- Atualmente, a campanha de vacinação está especialmente focada na continuação da vacinação primária do grupo etário dos 5 aos 11 anos de idade, e no reforço de todas as pessoas com 18 ou mais anos;
- Em Portugal, em fevereiro de 2022, a variante Ómicron é dominante, tendo sido detetada em circulação desde novembro de 2021;
- De um modo geral, os estudos sobre a efetividade vacinal contra a infeção por Ómicron, têm evidenciado uma menor efetividade da vacinação primária para esta VOC, comparativamente com a Delta;
- A dose de reforço está associada a um aumento da efetividade da vacina contra a doença sintomática, em diferentes esquemas vacinais contra a variante Ómicron,
- A vacina Nuvaxovid® obteve autorização condicional de introdução no mercado (AIM) pela Comissão Europeia a 20 de dezembro de 2021 para esquema vacinal primário, em pessoas com 18 ou mais anos de idade;
- Para a vacina Nuvaxovid®, os dados de efetividade relativamente às variantes Ómicron e Delta são, ainda, escassos;
- Existem vacinas disponíveis com demonstrada efetividade vacinal face à variante Ómicron, para *outcomes* de gravidade;
- Não existem, ainda, dados que comprovem a segurança desta vacina na grávida ou na lactante;
- Há dados que suportam a não utilização em coadministração com a vacinação contra a gripe;
- Não foram avaliados pela EMA, até à data, dados sobre a extensão da neutralização cruzada desta vacina contra estirpes circulantes e recém-emergentes do SARS-CoV-2, incluindo Delta e Ómicron;
- Estão a ser realizados estudos sobre a vacinação com uma dose de reforço com esta vacina, mas que ainda não foram avaliados pela EMA;
- Existem vacinas disponíveis em Portugal para a vacinação da população elegível;

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

- A vacina Nuvaxovid® poderá ser uma alternativa para utilização nas pessoas com 18 ou mais anos e contra-indicação para vacinas de mRNA.

Face ao exposto, a CTVC considera-se que:

- Não existem dados que indiquem uma equivalência da vacina Nuvaxovid® em termos de efetividade em relação ao esquema primário com vacinas de mRNA, nomeadamente, a sua efetividade contra a variante atualmnete dominante em Portugal (Ómicron), pelo que a **CTVC continua a recomendar a vacinação com uma vacina de mRNA na população em geral**, de acordo com o estabelecido na Norma 002/2021 da DGS;
- Pode ser considerada a utilização de Nuvaxovid® na **população que apresenta uma contra-indicação para uma vacina de mRNA ou por outro motivo impeditivo da receção de uma vacina de mRNA**, desde que fundamentado clinicamente pelo médico assistente;
- Até novos dados de segurança, a utilização desta vacina na grávida, que apresentem contra-indicação para uma vacina de mRNA, deve ser avaliada do ponto de vista do benefício-risco, pelo médico assistente.
- Atualmente, o esquema vacinal recomendado é de duas doses com 21 dias de intervalo entre doses, de acordo com o RCM.
- Deverá ser aplicado, se possível, um intervalo de 14 dias entre a administração de Nuvaxovid® e outras vacinas, até novos dados serem conhecidos.

ENQUADRAMENTO

A Nuvaxovid® obteve autorização condicional de introdução no mercado (AIM) pela Comissão Europeia a 20 de dezembro de 2021, para esquema vacinal primário na população com 18 ou mais anos de idade.

Com a chegada destas vacinas a Portugal, prevendo-se um total de 492 000 doses entregues no início do ano de 2022, com data prevista de disponibilização das primeiras vacinas em 21 de fevereiro de 2022², importa analisar os dados disponíveis sobre esta vacina, bem como emitir uma recomendação de utilização, no âmbito da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.

Para o efeito, foram avaliados os dados disponíveis sobre a Nuvaxovid®, bem como a efetividade e segurança das vacinas atualmente disponibilizadas, a cobertura vacinal e a situação epidemiológica da COVID-19 em Portugal.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E COBERTURA VACINAL NACIONAL

Após o pico epidémico de janeiro de 2022, associado à variante Ómicron, no qual a incidência média ultrapassou 55 mil casos diários, a incidência das infeções por SARS-CoV-2 encontra-se, desde o início de fevereiro de 2022, em acentuada tendência descendente.

Recentemente (7 a 12 de fevereiro), a taxa média de variação diária da incidência tem-se situado entre -6% e -8%, o que significa uma redução para metade dos casos a cada 8 a 11 dias. As idades mais jovens são as que apresentam maior diminuição, nomeadamente os 0-5 anos e os 6-11 anos. Estas foram também as idades em que se observou uma subida mais acentuada da incidência durante o mês de janeiro de 2022. A incidência dos maiores de 70 anos de idade encontra-se presentemente estabilizada, estando o grupo 70-79 anos, já com ligeira tendência descendente.

O impacto hospitalar do pico epidémico de janeiro de 2022 foi muito reduzido, quando comparado com os impactos das variantes Alfa e Delta do SARS-CoV-2. O número de internados em enfermaria COVID-19 no mês de janeiro teve um pico de 2 382 internados e, em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), um pico de 180 internados, representando este último 71% do limiar crítico de 255 ocupações em UCI. Esta ocupação em UCI foi inferior à observada no pico epidémico de julho a agosto de 2022, com a variante Delta. No que respeita a óbitos associados a COVID-19, à data atual observa-se uma média de 44 óbitos por dia, dos quais 67% têm idade igual ou superior a 80 anos. A letalidade (isto é, o quociente óbitos/casos) diminuiu acentuadamente, tendo-se reduzido de 5 óbitos por 10 mil casos

² Informação disponibilizada pelo INFARMED, IP, à CTVC.

acumulados em 14 dias durante novembro de 2021 (com a variante Delta dominante) para 0,7 óbitos por 10 mil em 14 dias durante janeiro de 2022 (com a Ómicron).

O menor impacto hospitalar da variante Ómicron é, provavelmente, explicado pelas características biológicas desta variante e pelo elevado grau de imunidade da população portuguesa. Esta última deve-se em grande parte à elevada cobertura com o esquema vacinal primário das idades acima de 12 anos e com a elevada cobertura das idades mais velhas pelo reforço vacinal, como se detalha na secção seguinte.

Fase da Campanha e Cobertura Vacinal

A vacinação contra a COVID-19 em Portugal, teve início em 27 de dezembro de 2020, tendo-se alcançado uma cobertura de cerca de 85% de toda a população num ano. As coberturas vacinais (esquema primário completo) acima dos 12 anos de idade são muito elevadas: 96%, 95%, 95%, 94%, 95%, 91%, 100%, e 96%, respetivamente, para as idades 12-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e 80+ anos. A cobertura vacinal dos 5-11 anos é presentemente de 54% (1ª dose) e de 13% (2 doses).

Atualmente, a campanha de vacinação está especialmente focada na continuação da vacinação primária do grupo etário dos 5 aos 11 anos e no reforço das idades acima de 18 anos, com destaque para os 18-50 anos, cuja cobertura vacinal com reforço ainda não atingiu os valores verificados para as faixas etárias mais velhas.

No que respeita ao reforço vacinal, à data de 9 de fevereiro tinham sido administradas 5,67 milhões de doses, alcançando-se uma cobertura vacinal de 29%, 41%, 60%, 77%, 86%, 90% e 89%, respetivamente, para as idades 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e 80+ anos.

Variantes em Circulação e Escape Vacinal

Desde o início da pandemia assistimos a uma evolução das características genéticas e antigénicas do vírus SARS-CoV-2. Foram identificadas diferentes variantes, tendo por base as características genéticas, a transmissibilidade e o seu impacto na saúde das populações.

As variantes de preocupação, designadas por VOC, são as que apresentam características que podem ter impacto na situação epidemiológica da COVID-19. As VOC distinguem-se pela presença de um conjunto de mutações, localizadas essencialmente na região do genoma que codifica para a proteína da espícula (*Spike*). Estão definidas atualmente 4 VOC: Beta (B.1.351, África do Sul), Gama (P.1, Brasil), Delta (B.1.617.2, Índia), Ómicron (B.1.1.529, África do Sul e Botsuana).³

Em Portugal, em fevereiro de 2022, a variante Ómicron é dominante, tendo sido detetada em circulação desde novembro de 2021 e substituindo rapidamente a VOC Delta anteriormente em circulação. A Ómicron engloba atualmente várias (sub)linhagens entre

³ SARS-CoV-2 variants of concern as of 10 February 2022. [SARS-CoV-2 variants of concern as of 10 February 2022 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu). Acesso em 15.02.2022

elas, a BA.1 que se caracteriza pela presença de mais de 30 mutações incluindo a deleção na posição 69/70, tendo sido detetada em 54,8% das amostras sequenciadas na semana 6/2022 (até 14 de fevereiro)⁴; a linhagem BA.1.1, que apresenta uma mutação adicional na posição R346K, no domínio de ligação da proteína *Spike* às células humanas, circula desde o início de dezembro e representa 27,7% das sequências analisadas. Em cocirculação com as linhagens anteriores foi detetada a linhagem BA.2 em 17,7% dos vírus sequenciados na semana 6/2022, com mutações adicionais e sem a deleção na posição 69/70 da região que codifica para a proteína *Spike*. A frequência da linhagem BA.2 tem vindo aumentar paulatinamente, pode ser monitorizada indiretamente através da proporção de amostras positivas, sem a falha da amplificação do gene S (não-SGTF), sendo estimado que esta linhagem represente 42,5% das amostras positivas ao dia 20 de fevereiro de 2022.

Os estudos sobre a efetividade das vacinas utilizadas no nosso país, contra a infeção por Ómicron, têm evidenciado uma menor efetividade da vacinação primária para a variante Ómicron, comparativamente com a Delta, sendo a efetividade perante a variante Delta reduzida face à variante Alfa. O reforço vacinal veio, no entanto, garantir uma efetividade elevada (85-95%) contra a infeção sintomática e contra a hospitalização e morte (97-99%), para todos os grupos etários, sem evidência de decaimento da efetividade até às 10 semanas após vacinação.⁵ Para o grupo de indivíduos com idade superior a 65 e mais anos, as estimativas da efetividade da vacina contra a doença sintomática por Ómicron são mais baixas comparativamente com a variante Delta, com um decaimento mais rápido para este grupo etário. A efetividade mantém-se elevada contra a hospitalização, 90-95% após a dose de reforço.⁶ A dose de reforço está associada a um aumento da efetividade da vacina contra a doença sintomática, em diferentes esquemas vacinais para a variante Ómicron.⁷

Para a sublinhagem Ómicron BA.2, com tendência para aumento de frequência em Portugal, e com pequenas diferenças genéticas e antigénicas comparativamente com a sublinhagem BA.1, foi observado um perfil semelhante de neutralização por anticorpos de soros de indivíduos vacinados.⁸ A efetividade vacinal (vacinas utilizadas no Reino Unido) para as duas sublinhagens BA.1 e BA.2 contra a doença sintomática foi semelhante, sendo de 69% (BA.1)

⁴ Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. <https://insaflu.insa.pt/covid19/>. Acesso em 15.02.2022

⁵ Andrews, Nick, et al. "Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against covid-19 related symptoms, hospitalisation and death in England." *Nature medicine* (2022): 1-1.

⁶ Updated analysis on the effectiveness of 3 doses of COVID-19 vaccines against symptomatic COVID-19 and hospitalisation in adults aged 65 years and older.

⁷ Andrews, Nick, et al. "Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B. 1.1. 529) variant of concern." *MedRxiv* (2021).

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050721/Vaccine-surveillance-report-week-4.pdf Week 4. 27 January 2022.

⁸ UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 36. 11 February 2022.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1054357/Technical-Briefing-36-11February2022_v2.pdf

e de 74% (BA.2) 2 semanas após o reforço vacinal, com um decaimento para 49% e 46%, respetivamente, após 10 semanas.⁹

Para a Nuvaxovid® os dados de efetividade relativamente à variante Ómicron ainda são escassos, tal como face à variante Delta, no entanto, em estudos com resultados já publicados, mostram uma efetividade contra COVID-19 elevada para a variante Alfa (86-94%) e reduzida para a variante Beta (49%).¹⁰

VACINA NUVAXOVID®¹¹

A Nuvaxovid® é composta por nanopartículas de proteína *Spike* recombinante do SARS-CoV-2 de cadeia completa, estabilizada na sua conformação de pré-fusão. É produzida em linhas celulares de insetos, derivada de células Sf9 de *Spodoptera frugiperda*, através da utilização do sistema de expressão em Baculovirus.

Apresenta-se num frasco para injetáveis multidose que contém 10 doses de 0,5 ml. Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2, adjuvada com Matrix-M.

O adjuvante Matrix-M contém por dose de 0,5 ml: Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de *Quillaja saponaria Molina*. Este adjuvante à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunitário inato, o que melhora a magnitude da resposta imunitária específica para a proteína S. Os dois componentes da vacina desencadeiam respostas imunitárias de células B e células T contra a proteína S, incluindo anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19 e permitem reduzir a dose da vacina. Este é um adjuvante aprovado pela primeira vez em medicamentos de uso humano, mas já testado noutras vacinas em desenvolvimento (contra MERS e vírus Ébola) e semelhante a outros adjuvantes à base de saponinas utilizados em vacinação há mais de 40 anos.

⁹ UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report. Week 6. 10 February 2022. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1054071/vaccine-surveillance-report-week-6.pdf

¹⁰ World Health Organization. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-1. 20 december 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350881/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Novavax-NVX-CoV2373-2021.1-eng.pdf?sequence=2>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_pt.pdf

Avaliação Regulamentar

A vacina Nuvaxovid® dispersão injetável (vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)) da empresa Novavax CZ, a.s., obteve AIM condicional¹² pela Comissão Europeia a 20 de dezembro de 2021, para esquema vacinal primário.

A Nuvaxovid® está indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Não está ainda autorizado o seu uso para dose de reforço, homólogo ou heterólogo.

É recomendada a administração por via intramuscular num esquema de vacinação de 2 doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de 3 semanas após a primeira dose.

Dados de Eficácia

A eficácia clínica, segurança e imunogenicidade da vacina Nuvaxovid® constituem objectivos de **dois estudos principais de Fase 3** controlados por placebo: Estudo 1 (2019nCoV-301), em curso nos EUA e México (dezembro 2020 – conclusão junho 2023), e Estudo 2 (2019nCoV-302), realizado no Reino Unido (novembro 2020 – janeiro 2021), e um **estudo de Fase 2a/b**, Estudo 3 (2019nCoV-501), realizado na África do Sul (agosto 2020 – janeiro 2022).

Estudo 1 (2019nCoV-301): estudo multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, realizado em participantes com idade igual ou superior a 18 anos. No momento da inclusão, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos e idade ≥ 65 anos) e divididos 2:1, para receberem a vacina ou placebo.

- Dos critérios de exclusão constam imunodeficiência, cancro ativo a fazer quimioterapia, terapêutica imunossupressora crónica, imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, gravidez ou aleitamento e infeção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente.
- Dos critérios de inclusão constam comorbilidade subjacente clinicamente estável e infeção pelo VIH bem controlada.

O ensaio terá a duração de 24 meses após a segunda dose, para avaliar segurança e eficácia. Após a recolha de dados de segurança suficientes para apoiar o pedido de AIM, os participantes puderam fazer o esquema oposto ao inicial segundo um desenho de cruzamento em ocultação continuando a ser monitorizados.

A população da análise primária de eficácia (Per-Protocol Efficacy, PP-EFFJ) incluiu 25 452 participantes que receberam duas doses de Nuvaxovid® (n=17 312) ou placebo (n=8 140), com um intervalo de 21 dias entre doses tendo a maioria recebido a 2ª dose entre 21-23 dias (intervalo de 14-60 dias).

¹² O estatuto condicional da AIM apenas se deve a dados relacionadas com o desenvolvimento farmacêutico tendo sido considerados, sob o ponto de vista da segurança e eficácia como suficientes e adequados os dados submetidos no contexto do pedido de AIM.

A idade mediana neste estudo foi de 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos) sendo 88% (n=15 264) com 18 a 64 anos de idade e 12% (n=2 048) com idade igual ou superior a 65 anos. 95% (n=16 493) dos participantes tinha, pelo menos, uma comorbidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave (ex. índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²); doença pulmonar crónica; diabetes *mellitus* tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crónica; ou infeção por HIV; idade ≥ 65 anos (com ou sem comorbidades); idade < 65 anos com comorbidades e/ou exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

Para o cálculo da eficácia da vacina os casos de COVID-19 foram confirmados por PCR sa. Não houve registo de infeção por SARS-CoV-2 nos 6 dias após a segunda dose. Após 7 dias da 2ª dose foram observados 14 casos de COVID-19 em 17 312 participantes no braço da vacina *versus* 63 casos de COVID-19 em 8 140 participantes do braço do placebo que equivale a 90,4% de eficácia vacinal (%EV) (IC 95%; 82,9, 94,6). Não se registaram casos graves de COVID-19 entre os participantes que receberam a vacina *versus* 4 casos de COVID-19 grave entre aqueles que receberam placebo. A %EV foi semelhante entre sexos, raça e comorbidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave, incluindo aqueles participantes com mais do que uma comorbidade.

O estudo decorreu em períodos em que circulavam variantes de preocupação ou interesse. Com base em dados de sequenciação de 79% (61/77) dos casos de COVID-19 confirmados, 51% (31/61) apresentavam a variante de preocupação Alfa, 4% (2/61) a variante Beta, e 4% (2/61) a variante Gama; 13% apresentavam a variante de interesse Lota (8/61), e 5% (3/61) a variante Épsilon.

Estudo 2 (2019nCoV-302): estudo multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, em participantes entre os 18 e os 84 anos de idade.

No momento da inclusão, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos; 65 a 84 anos) para receberem Nuvaxovid® ou placebo.

- Dos critérios de exclusão constam imunodeficiência, diagnóstico de cancro ou em tratamento, doença/condição autoimune, terapêutica imunossupressora crónica, imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, doença hemorrágica ou utilização contínua de anticoagulantes, história de reações alérgicas e/ou anafilaxia, gravidez e infeção prévia por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente.
- Dos critérios de inclusão constam doença clinicamente estável, infeção conhecida e estável por HIV, vírus da Hepatite C (HCV) ou vírus da Hepatite B (HBV).

O ensaio terá a duração de 12 meses após a última vacinação, para avaliações de segurança e eficácia.

A população da análise primária de eficácia (PP-EFF) incluiu 14 039 participantes que receberam duas doses de Nuvaxovid® (n=7 020) ou placebo (n=7 019), com um intervalo de

21 dias entre doses, tendo a maioria recebido a 2ª dose entre 21-23 dias (intervalo de 16-45 dias).

A idade mediana neste estudo foi de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); sendo 72% (n=5 067) com 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1 953) com 65 a 84 anos de idade. 45% dos participantes tinham, pelo menos, uma comorbilidade preexistente.

Após 7 dias depois da 2ª dose foram observados 10 casos de COVID-19 em 7 020 participantes no braço da vacina *versus* 96 casos de COVID-19 em 7 019 participantes do braço do placebo que equivale a uma %EV de 89,7% (IC 95%, 80,2, 94,6). Em geral, não se observaram diferenças relevantes na %EV por grupo etário. Não se registaram casos graves de COVID-19 entre os participantes que receberam a vacina *versus* 4 casos de COVID-19 grave entre aqueles que receberam placebo.

A %EV foi semelhante entre sexos, raça e comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave, incluindo aqueles participantes com mais do que uma comorbilidade.

O estudo decorreu em períodos em que circulavam variantes de preocupação ou interesse, nomeadamente a variante Alfa, identificada pela falha na amplificação por PCR do gene-S. Com base em dados de sequenciação de 69% (66/95) dos casos de COVID-19 confirmados deviam-se à variante Alfa.

Vacinação concomitante com vacina da gripe: a coadministração (em braços opostos) da primeira dose de Nuvaxovid® com vacinas da gripe inativadas foi avaliada num número limitado de participantes (Nuvaxovid® (n=217) ou placebo (n=214)) num sub-estudo deste estudo (2019nCoV-302), tendo-se verificado nestes casos uma redução em cerca de 30% na resposta de anticorpos de ligação contra o SARS-CoV-2 (IgG anti-Spike) com taxas de seroconversão semelhantes em participantes não vacinados. Desconhece-se o significado clínico deste achado, mas deve ser tido em consideração numa estratégia de vacinação concomitante contra a COVID-19 e contra a gripe. No que se refere à reposta imunitária à vacina contra a gripe, não se observou nenhuma alteração nos ensaios de inibição de hemaglutinação.

Estudo 3 (2019nCoV-501): estudo multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a decorrer em participantes seronegativos para VIH, dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH dos 18 aos 64 anos de idade, clinicamente estáveis e sob tratamento antirretroviral e com carga viral do VIH-1 <1000 cópias/ml.

A população da análise primária de eficácia (PP-EFF) incluiu 2 770 participantes que receberam duas doses de Nuvaxovid® (n=1 408) ou placebo (n=1 362), com um intervalo de 21 dias entre doses.

A idade mediana neste estudo era de 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos).

Após 7 dias depois da 2ª dose foram observados 51 casos de COVID-19 em 1408 participantes no braço da vacina *versus* 96 casos de COVID-19 em 1362 participantes do braço do placebo que equivale a uma %VE de 48,6% (IC 95%, 28,4, 63,1). Esta menor eficácia

observada neste ensaio realizado na África do Sul poderá entre outros fatores, como uma população com características diferentes daquelas do Estudos 1 e 2, indicar uma menor proteção desta vacina contra a variante Beta já que o período em que decorreu o ensaio coincide com o período de circulação desta variante de preocupação. Em geral, não se observaram diferenças relevantes na %VE por grupo etário.

Dados de Segurança

A segurança de Nuvaxovid® foi avaliada a partir de uma análise interina de dados agrupados de cinco ensaios clínicos em curso na Austrália, África do Sul, Reino Unido, EUA e México, abrangendo um total de 49 950 participantes com idade igual ou superior a 18 anos (mediana 48 anos; 18-95 anos) com, pelo menos, uma dose de Nuvaxovid® (n=30 058) ou placebo (n=19 892). Nesta análise, 32 993 (66%) participantes foram monitorizados por mais de dois meses após a segunda dose.

As reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (15%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de eventos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de eventos sistémicos. Este perfil de reatogenicidade é semelhante ao verificado para as vacinas em utilização na campanha de vacinação contra a COVID-19 em Portugal, nos termos da Norma 002/2021 da DGS¹³.

Em geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens e uma maior frequência após a segunda dose.

Durante os ensaios clínicos, foi observada uma maior incidência de hipertensão após a vacinação com Nuvaxovid® (n=46, 1,0%) comparativamente ao placebo (n=22, 0,6%) em adultos mais velhos durante os 3 dias seguintes à vacinação, cujo significado clínico não está estabelecido.

Ao longo dos ensaios clínicos com NVX-CoV2373, existiram 3 casos de miocardite, mas apenas 1 com associação temporal com a administração da vacina.

Foram também reportadas 3 mortes durante o estudo 2019nCoV-302, 2 no braço da vacina e 1 no braço do placebo. No estudo 2019nCoV-301, ocorreu a morte de 14 participantes, 9 no braço da vacina (0,05%) e 5 no braço do placebo (0,05%). Outras 4 mortes ocorreram no 2019nCoV-501, 2 no grupo da vacina e 2 mortes no grupo do placebo (por COVID-19). Todas as mortes foram consideradas como não relacionadas com a vacina.

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf

Dados relativos à variante Ómicron

Não foram avaliados pela EMA¹⁴, até à data, dados sobre a extensão da neutralização cruzada desta vacina contra variantes circulantes e recém-emergentes do SARS-CoV-2, incluindo Delta e Ómicron.

Aquando da AIM, foi solicitada, pela EMA, a submissão destes dados após a autorização.

Em comunicado da empresa¹⁵, é referido que o esquema de duas doses de Nuvaxovid® demonstrou resposta imunológica cruzada contra a variante Ómicron e outras variantes, mas no caso da variante Ómicron essa atividade era 4x inferior àquela observada contra a variante de Wuhan.

No entanto, não tendo estes dados sido avaliados pela EMA há que interpretá-los com precaução não sendo possível, portanto, tirar conclusões, à data, sobre a eficácia da vacina Nuvaxovid® num esquema de duas doses contra a variante Ómicron.

Nesse contexto, em publicação recente¹⁶, são apresentados dados de um ensaio de Fase 2¹⁷ para avaliação da imunogenicidade e segurança, 28 dias após uma terceira dose de Nuvaxovid® administrada 6 meses após a 2ª dose. Os dados preliminares indicam um aumento da resposta imunológica para níveis iguais, ou mais elevados, face aos verificados nos ensaios de Fase 3 (2019nCoV-301 e 2019nCoV-302) com duas doses, com aumento de 5,4x no título de IgG anti-spike contra a variante de Wuhan e 9,3x contra a variante Ómicron.

Foi também observado um aumento em 6x e 19,9x na inibição da ligação aos recetores ACE2 contra a variante Wuhan e variante Ómicron, respetivamente, quando comparado com os títulos observados após o esquema primário. Os mesmos dados representam um aumento de 54,4x para a variante Wuhan e 20,1x para a variante Ómicron versus títulos observados antes da dose de reforço. De modo semelhante foi observado um aumento em 21,9x para a variante Alfa, 24,5x para a variante Beta e 24,4x para a variante Delta no mesmo ensaio.

Relativamente à segurança de uma dose de reforço, os dados preliminares apontam para um aumento da reatogenicidade. Após a dose de reforço, as reações adversas locais e sistémicas foram observadas com uma duração média de 2 dias, sendo aquelas de Grau 3 ou mais observadas com muito baixa frequência e aquelas mais graves observadas raramente, tanto no braço da vacina como no braço do placebo.

¹⁴ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report Nuvaxovid. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹⁵ <https://ir.novavax.com/2021-12-22-Novavax-Announces-Initial-Omicron-Cross-Reactivity-Data-from-COVID-19-Vaccine-Booster-and-Adolescent-Studies>

¹⁶ Mallory, Raburn, et al. "Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial." medRxiv (2021).

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368988>

Apesar dos dados potencialmente promissores, estes ainda não foram alvo de avaliação pela EMA não estando ainda autorizada a administração de uma dose de reforço homóloga/heteróloga com a vacina Nuvaxovid®.

Na mesma publicação são ainda apresentados dados referentes a uma expansão para população pediátrica do ensaio de Fase 3 PREVENT-19 em curso 2019nCoV-301 sendo referido que as respostas imunológicas em adolescentes (incluindo aumento de IgG anti-spike e inibição da ligação a recetores ACE2) foram superiores 2-4x aquela observada em adultos independentemente das variantes de interesse ou variantes de preocupação após duas doses da vacina. Também neste caso, há que notar que ainda não foi submetido pela Novavax pedido de extensão da indicação para população adolescente.

Está em desenvolvimento uma vacina específica para a variante Ómicron desta empresa, tendo sido já realizada a sua clonagem, expressão e caracterização e estando previsto o início da produção em janeiro e início dos ensaios clínicos no primeiro quadrimestre de 2022.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E DE OUTROS PAÍSES

A recomendação interina da Organização Mundial da Saúde relativa à vacina Nuvaxovid®, de 20 de dezembro, refere que a vacina pode ser utilizada em pessoas com 18 ou mais anos de idade, com intervalo de 3 a 4 semanas (mínimo de 3 semanas). Acrescenta que a vacinação heteróloga deve ser implementada com precaução, dado que existem estudos limitados sobre a utilização da vacina. A OMS menciona que é aceitável a coadministração com a vacina contra a gripe, mas que deve existir um intervalo de 14 dias em relação às outras vacinas. Pode ser utilizada na gravidez, apenas se os benefícios ultrapassaram os potenciais riscos, por exemplo, se houver elevada transmissibilidade na comunidade ou não sendo possível utilizar nenhuma outra vacina. A vacina é também recomendada na amamentação. No que respeita a situações particulares, a OMS acrescenta neste documento que poderão ser necessárias doses adicionais em pessoas moderada ou fortemente imunocomprometidas.¹⁸

Em França^{19,20}, a autoridade de saúde (*Haute Autorité de Santé*, HAS) considerou, à data da autorização desta vacina na EU, que no atual contexto epidemiológico caracterizado pela rápida progressão da variante Ómicron no território nacional, a utilização da vacina Nuvaxovid®, no âmbito da sua AIM condicional, num esquema de duas doses com um

¹⁸ World Health Organization. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19. 20 december 2021.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350881/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Novavax-NVX-CoV2373-2021.1-eng.pdf?sequence=2>

¹⁹ Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309579/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-nvx-cov2373

²⁰ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_place_du_vaccin_nuvaxovid_recommandation.pdf

intervalo de 3 semanas entre as doses, pode ser usada na vacinação primária de pessoas com idade superior a 18 anos ainda não vacinadas, de forma a contribuir para o aumento da cobertura vacinal no território nacional.

No entanto, a HAS faz notar que a utilização da vacina Nuvaxovid® deve estar condicionada à rápida obtenção de elementos que permitam assumir a eficácia desta vacina nas variantes Delta e Ómicron.

Na pendência de dados adicionais sobre a intercambialidade da Nuvaxovid®, a HAS recomenda, de acordo com o que está previsto na AIM, que as pessoas que receberam uma primeira dose de Nuvaxovid® devem receber uma segunda dose da mesma vacina para completar seu calendário inicial de vacinação.

Para as pessoas que receberam uma primeira dose de outra vacina contra a COVID-19 (Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria® ou COVID-19 Vaccine Janssen®) e que recusam ou não podem receber uma segunda dose da mesma vacina, o HAS considera que pode ser considerada a administração de uma segunda dose com a vacina Nuvaxovid®.

Na pendência de dados adicionais com esta vacina, a HAS recomenda o uso de vacinas de mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®) para a vacinação de mulheres grávidas.

O *National Advisory Committee on Immunization* (NACI)²¹ do Canadá, recomenda a vacinação preferencial com mRNA à população em geral, contudo, refere que a Nuvaxovid® pode ser disponibilizada a pessoas com contra-indicação a vacinas de mRNA ou que não podem/querem receber uma vacina de mRNA.

HIPERSENSIBILIDADE A VACINAS DE mRNA

As vacinas contra a COVID-19, como qualquer outro medicamento, podem causar eventos adversos, tais como reações de hipersensibilidade que se podem manifestar com diversos quadros clínicos.

A reação de hipersensibilidade mais grave é a reação anafilática, sendo muito rara a sua ocorrência^{22,23,24}, mas por ser potencialmente ameaçadora da vida, o seu diagnóstico, a instituição de terapêutica adequada, e a prevenção da sua recorrência, são fundamentais.

A existência de história prévia de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de uma vacina de mRNA, Comirnaty® ou Spikevax®, assim como a

²¹ An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) - Recommendations on the use of Novavax Nuvaxovid COVID-19 vaccine. Published: February 17, 2022

²² Carvalho Joni Costa et al. Hypersensitivity Reactions to Vaccines: Current Evidence and Standards for SARS-CoV-2 Vaccines. *Acta Medica Portuguesa*. 2021. Jul-Aug;34 (7-8): 541-547

²³ Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control and prevention. Early Release Vol 70 January 6, 2021.

²⁴ Center for Disease Control and Prevention. Selected Adverse Events Reported after Covid-19 Vaccination.[accessed 2022, Fev 7.

ocorrência de uma reação anafilática a uma dose anterior, torna a sua administração contraindicada, tal como definido na Norma 002/2021 da DGS.

A evidência atual relativamente à utilização de esquemas vacinais heterólogos no contexto de protocolos primários e como dose de reforço sugerem que estes apresentam um perfil de tolerabilidade semelhante e imunogenicidade aumentada comparativamente aos obtidos para os esquemas homólogos correspondentes^{25,26,27,28}.

Assim, na impossibilidade de administrar uma vacina mRNA, esta deve ser recomendada a utilização de uma vacina de outra marca.

Em Portugal, estão disponíveis duas vacinas de vetor viral, *Vaxzevria*®, que pode ser administrada em pessoas a partir dos 60 anos, e *COVID-19 Vaccine Janssen*®, que pode ser administrada a partir dos 18 anos de idade, no sexo masculino, e a partir dos 50 anos, no sexo feminino. Deste modo, aquando da ocorrência de uma reação de hipersensibilidade a uma vacina mRNA, a decisão de vacinar ou não a pessoa está dependente de uma avaliação de benefício-risco individual, tendo em conta a idade.

A vacina *Nuvaxovid*® está autorizada para utilização em pessoas com 18 ou mais anos de idade, não tendo sido apresentadas, à data, questões de segurança que possam colocar em causa a sua utilização numa determinada faixa etária. Contudo, de notar que podem existir potenciais reações adversas raras que só serão detetadas através dos sistemas de farmacovigilância. Assim, a vacina *Nuvaxovid*® pode ser utilizada em pessoas com contraindicação para vacinas de mRNA.

CONCLUSÕES

- Atualmente, a campanha de vacinação está especialmente focada na continuação da vacinação primária do grupo etário dos 5 aos 11 anos de idade, e no reforço de todas as pessoas com 18 ou mais anos;
- Em Portugal, em fevereiro de 2022, a variante Ómicron é dominante, tendo sido detetada em circulação desde novembro de 2021;
- De um modo geral, os estudos sobre a efetividade vacinal contra a infeção por Ómicron, têm evidenciado uma menor efetividade da vacinação primária para esta VOC, comparativamente com a Delta;
- A dose de reforço está associada a um aumento da efetividade da vacina contra a doença sintomática, em diferentes esquemas vacinais contra a variante Ómicron,
- A vacina *Nuvaxovid*® obteve autorização condicional de introdução no mercado (AIM) pela Comissão Europeia a 20 de dezembro de 2021 para esquema vacinal primário, em pessoas com 18 ou mais anos de idade;

25 Parecer da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19: Esquemas vacinais heterólogos

26 Comparing Covid-19 Vaccine Schedule Combination COM-COV2. University Oxford.

<https://comcovstudy.org.uk/participate>

27 Munro Alasdair PS 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; 398:2258-76

28 Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. WHO. December 16,2021

- Não foram avaliados pela EMA, até à data, dados sobre a extensão da neutralização cruzada desta vacina contra estirpes circulantes e recém-emergentes do SARS-CoV-2, incluindo Delta e Ómicron;
- Para a vacina Nuvaxovid®, os dados de efetividade relativamente às variantes Ómicron e Delta são, ainda, escassos;
- Existem vacinas disponíveis com demonstrada efetividade vacinal face à variante Ómicron, para *outcomes* de gravidade;
- Não existem, ainda, dados que comprovem a segurança desta vacina na grávida ou na lactante;
- Há dados que suportam a não utilização em coadministração com a vacinação contra a gripe;
- Estão a ser realizados estudos sobre a vacinação com uma dose de reforço com esta vacina, mas que ainda não foram avaliados pela EMA;
- Existem vacinas disponíveis em Portugal para a vacinação da população elegível;
- A vacina Nuvaxovid® poderá ser uma alternativa para utilização nas pessoas com 18 ou mais anos e contraindicação para vacinas de mRNA.

RECOMENDAÇÃO

Face ao exposto, a CTVC considera-se que:

- Não existem dados que indiquem uma equivalência da vacina Nuvaxovid® em termos de efetividade em relação ao esquema primário com vacinas de mRNA, nomeadamente, a sua efetividade contra a variante atualmnete dominante em Portugal (Ómicron), pelo que **a CTVC continua a recomendar a vacinação com uma vacina de mRNA na população em geral, de acordo com o estabelecido na Norma 002/2021 da DGS;**
- Pode ser considerada a utilização de Nuvaxovid® na **população que apresenta uma contraindicação para uma vacina de mRNA ou por outro motivo impeditivo da receção de uma vacina de mRNA**, desde que fundamentado clinicamente pelo médico assistente;
- Até novos dados de segurança, a utilização desta vacina na grávida, que apresentem contraindicação para uma vacina de mRNA, deve ser avaliada do ponto de vista do benefício-risco, pelo médico assistente.
- Atualmente, o esquema vacinal recomendado é de duas doses com 21 dias de intervalo entre doses, de acordo com o RCM.
- Deverá ser aplicado, se possível, um intervalo de 14 dias entre a administração de Nuvaxovid® e outras vacinas, até novos dados serem conhecidos.

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução do conhecimento sobre os dados de efetividade e avaliações de farmacovigilância relativas à Nuvaxovid®, podendo atualizar as suas recomendações a qualquer momento.

Lisboa, 23 de fevereiro de 2022

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

O presente parecer teve a votação favorável de 13 membros efetivos.


Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC