

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Parecer sobre a Vacinação com a Vacina da AstraZeneca

Dados Conhecidos

No dia 29 de janeiro de 2021, a Comissão Europeia aprovou a comercialização condicional, com base num parecer favorável da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), da vacina contra a COVID-19 da empresa AstraZeneca.

Os dados disponíveis sobre esta vacina, à data, sugerem uma **eficácia vacinal de 59.5%** (IC 95%: 45.8-69.7) com as duas doses recomendadas (esquema *standard*), num intervalo entre doses de 4 a 12 semanas. A eficácia vacinal medida 14 dias após a segunda dose, tende a aumentar com o intervalo decorrido entre doses, sendo de 59.9%, 63.7% e 82.4% para intervalos de, respetivamente, 6-8, 9-11 e ≥ 12 semanas, em linha com os estudos de imunogenicidade conhecidos^{2,3}. Uma análise interina publicada, referente ao ensaio clínico de fase 3, mostra uma eficácia vacinal agregada dos esquemas vacinais estudados de 70.4%⁴.

Com base nestes dados, foi aprovada, pela EMA, a indicação terapêutica desta vacina para a imunização ativa na prevenção da COVID-19 em **pessoas com 18 ou mais anos de idade**.

A maioria dos dados obtidos referem-se à população entre os 18 e os 55 anos de idade, constando, no RCM, o alerta para a impossibilidade de estimar a **eficácia vacinal em**

¹ Despacho n.º 012/2020 de 4 de novembro da Diretora-Geral da Saúde.

² Voysey et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. The Lancet pre-print 1 Feb 2021 https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268.

³ Ramasamy, Maheshi N., 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." The Lancet 396.10267 (2020): 1979-1993.

⁴ Voysey, Merryn, et al. "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK." The Lancet 397.10269 (2021): 99-111.

Huorágo
3/2/2021
Graca Freitas
Diretora-Geral da Saúde

peessoas com 55 ou mais anos de idade, tendo em conta os dados de eficácia disponíveis.

Contudo, os dados de imunogenicidade mostram que a resposta imunitária protetora em pessoas com idade entre 56 e 69 anos e com 70 ou mais anos, conduz à produção de títulos elevados de anticorpos anti-Spike⁵.

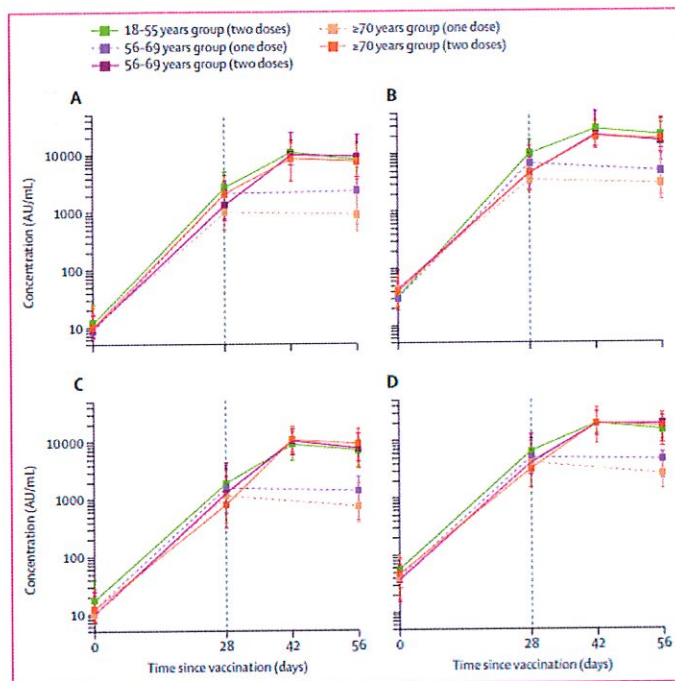


Figure 4: SARS-CoV-2 IgG response to the receptor binding domain in the standard-dose groups (A) and low-dose groups (B) and the spike protein in the standard-dose groups (C) and the low-dose groups (D), by age
Datapoints are medians, with whiskers showing the IQRs. Solid lines show participants who were randomly assigned to and received two doses of vaccine and dashed lines indicate participants who were randomly assigned to receive one dose. The vertical black line indicates when participants who were randomly assigned to receive two doses received their boost dose. Data for the control groups are shown in the appendix (p 12). AU=arbitrary units. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

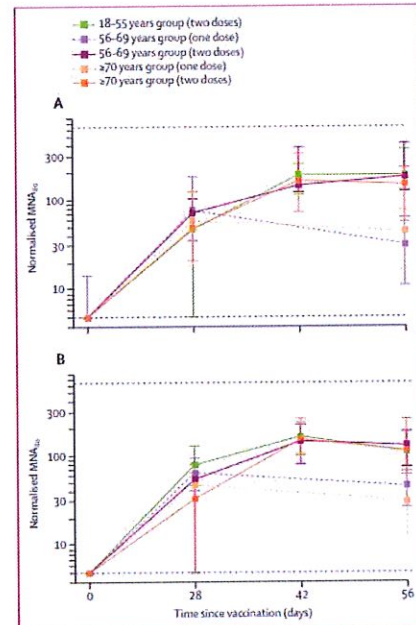


Figure 5: Neutralising antibody titres measured using a live SARS-CoV-2 microneutralisation assay (MNA₅₀) after prime and boost doses of vaccine in standard dose groups (A) and low-dose groups (B), by age
Datapoints are medians, with whiskers showing the IQR. Solid lines show participants who were randomly assigned to and received two doses of vaccine and dashed lines indicate participants who were randomly assigned to receive one dose. Horizontal dotted lines show upper and lower limits of assay (values outside this range set to 640 beyond the upper limit and 5 beyond the lower limit). Data for the control groups are shown in the appendix (p 14). To normalise data across assay runs, a reference sample was included in all assay runs and test samples normalised to this value by generating log₂ ratios. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Figura 1 - Dados de imunogenicidade mostram que a resposta imunitária protetora em pessoas entre 56 e 69 anos e com 70 ou mais anos⁵.

Por outro lado, os ensaios clínicos demonstram a segurança desta vacina independentemente da idade, não se tendo registado admissões hospitalares ou doença grave nas pessoas vacinadas, nos ensaios das fases 1 a 3. Os ensaios clínicos de fase 2/3

⁵ Ramasamy, Maheshi N., 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." *The Lancet* 396.10267 (2020): 1979-1993.

sugerem que a vacina é melhor tolerada em pessoas mais velhas do que em adultos mais jovens⁵.

De salientar que a EMA refere que: *"Most of the participants in these studies were between 18 and 55 years old. There were not enough results in older participants (over 55 years old) to provide a figure for how well the vaccine will work in this group. However, **protection is expected, given that an immune response is seen in this age group and based on experience with other vaccines; as there is reliable information on safety in this population, EMA's scientific experts considered that the vaccine can be used in older adults.** More information is expected from ongoing studies, which include a higher proportion of elderly participants."*⁶.

Adicionalmente, a experiência de vacinação no Reino Unido desde 04-01-2021, sem limite superior de idade, não motivou nenhum alerta de segurança, que seja, à data, conhecido publicamente. A CTVC solicitou, entretanto, dados ao *Public Health England*, não tendo ainda obtido qualquer resposta oficial sobre esta matéria.

A tabela seguinte apresenta a percentagem de participantes com idades iguais ou superiores a 65 e a 75 anos, representados nos ensaios de fase 3, de todas as vacinas aprovadas na UE até à presente data. Os dados disponíveis para 75 ou mais anos, em particular, são insuficientes para todas as vacinas, **não se justificando que seja depositada diferente confiança entre vacinas no que diz respeito a este grupo etário**^{7,8,9}:

⁶ European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU. Visitado a 29.01.2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>

⁷ European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Comirnaty. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pt.pdf

⁸ European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento – COVID-19 Vaccine Moderna. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

⁹ European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - COVID-19 Vaccine AstraZeneca. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf

Empresa (vacina)	% de pessoas com ≥ 65 anos	% de pessoas com ≥ 75 anos
Pfizer	21%	4.4%
Moderna	25%	4.4%
AstraZeneca	13%	2.8%

Situação na União Europeia

Não é uniforme a decisão sobre a utilização da vacina da AstraZeneca nos países europeus. São conhecidas as posições do Reino Unido, a Alemanha, Itália, França e Irlanda.

- O Reino Unido utiliza as vacinas da Pfizer e da AstraZeneca sem distinção nem restrições na população idosa, com o principal objetivo de prevenir a mortalidade por SARS-CoV-2. Já foram administradas 8 milhões de doses de vacina, estando a vacina da AstraZeneca a ser preferencialmente utilizada em pessoas com história de reações alérgicas, uma vez que as vacinas de mRNA têm essa precaução/contraindicação;
- A Alemanha decidiu, na semana passada, administrar sem distinção qualquer uma das três vacinas disponíveis até aos 64 anos de idade, idade a partir da qual serão administradas as vacinas de mRNA (as quais este estado membro tem em quantidade suficiente para vacinar todas as pessoas com 65 ou mais anos de idade), dadas as limitações dos dados de eficácia nos idosos para a vacina da AstraZeneca;
- A Itália decidiu vacinar com a vacina da AstraZeneca apenas as pessoas até aos 55 anos, por considerar que é nesta faixa etária que há evidência mais robusta;
- A França considera que a vacina da AstraZeneca pode ser utilizada, de acordo com o RCM. No entanto, enquanto aguarda dados adicionais, recomenda dar preferência às vacinas de mRNA em pessoas com 65 anos ou mais anos, começando pelos mais velhos e com comorbidades. A vacina da AstraZeneca é preferencialmente recomendada para profissionais do setor de saúde ou médico-social com menos de 65 anos e para pessoas com menos de 65 anos, começando

com pessoas de 50 a 64 anos e que apresentem comorbilidades, mantendo um intervalo entre as doses de 9-12 semanas¹⁰.

- A Irlanda refere que qualquer vacina autorizada pode ser administrada a adultos de todas as idades, incluindo os que têm 70 ou mais anos de idade. No entanto, quando oportuno, deverá ser privilegiada a vacinação com as vacinas de mRNA a pessoas com 70 ou mais anos de idade¹¹.

Situação em Portugal

A COVID-19 é uma *Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional*, impondo a necessidade imperiosa de vacinar o maior número de pessoas num menor período de tempo, priorizando quem mais beneficia da vacinação. A situação epidemiológica em Portugal é, neste momento, grave, e exige a conjugação de todas as ferramentas existentes para obter ganhos em saúde, rápidos e duradouros. É, neste sentido, que **todas as vacinas disponíveis devem ser prioritariamente utilizadas para vacinar os mais vulneráveis e de maior risco.**

Considerando as recomendações da EMA de que uma vacina contra a COVID-19 tem sido aceite como eficaz pelas agências reguladoras do medicamento quando a sua eficácia vacinal é de, pelo menos, 50%, a vacina da AstraZeneca deve ser utilizada em Portugal de acordo com o seu RCM, isto é, para **todas as pessoas elegíveis, com idade igual ou superior a 18 anos**¹².

Mesmo com um número reduzido de pessoas com 65 ou mais anos nos ensaios desta vacina, a EMA considerou que os dados de segurança e imunogenicidade são

¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca

¹¹ Royal College of Physicians of Ireland. National Immunisation Advisory Committee – Recommendations for the use of COVID-19 vaccine AstraZeneca in Ireland. 01.02.2021

¹²European Medicines Agency - EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. 16 de novembro de 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf

suficientemente robustos para se inferir que a vacinação nesta faixa etária induzirá imunidade^{13,14,15}.

Reitera-se, como referido em pareceres prévios da CTVC, a **necessidade urgente de vacinar o maior número de pessoas com uma dose de vacina contra a COVID-19** de forma a alcançar rapidamente ganhos em saúde, otimizando-se a gestão das reservas de doses e alargando-se o intervalo entre doses¹⁶.

Estimativas e Calendarização da Vacinação

A vacinação das pessoas com 50 ou mais anos de idade com comorbilidades e das pessoas com 80 ou mais anos de idade independentemente da existência de comorbilidades, ainda não vacinadas, que totalizam cerca de 1.050.000 pessoas, é a prioridade nesta fase do Plano de Vacinação contra a COVID-19.

De acordo com o calendário de distribuição de vacinas conhecido, à data, para o mês de fevereiro, teremos a disponibilidade de cerca de 800.000 doses das três vacinas em fevereiro, que serão fornecidas em tranches semanais:

Empresa (vacinas)	08 de fevereiro	15 de fevereiro	22 de fevereiro
AstraZeneca	73 273	113 069	210 992
Pfizer	87 750	104 130	107 640
Moderna	22 800		82 800

Com a utilização de todas as vacinas, sem reservar doses para uma segunda administração de vacina nos vacinados em fevereiro, é possível atingir cerca de 75% de

¹³ European Medicines Agency - COVID-19 Vaccine AstraZeneca: COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). 29 de janeiro de 2021

¹⁴ Voysey, Merryn, et al. "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK." *The Lancet* 397.10269 (2021): 99-111.

¹⁵ Ramasamy, Maheshi N., 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." *The Lancet* 396.10267 (2020): 1979-1993.

¹⁶ The Washington Post. Voices from the Pandemic. Stanley Plotkin, legendary vaccinologist, on the historic development and chaotic distribution of covid-19 vaccine.

<https://www.washingtonpost.com/nation/2021/01/27/expert-covid-vaccine/?arc404=true>

cobertura com uma dose para todas as pessoas da fase 1 até ao final de fevereiro. Será assim possível iniciar em março a vacinação das pessoas incluídas na fase 2.

Conclusão

A situação epidémica que se vive, hoje, em Portugal, obriga a uma intervenção imediata, que possibilite a redução do número de internamentos hospitalares e a mortalidade por COVID-19. **A vacinação tem um papel crucial nesta intervenção e deve ser disponibilizada urgentemente ao maior número possível de pessoas com risco acrescido de doença grave.**

As três vacinas atualmente aprovadas na UE têm um bom perfil de segurança e estão aprovadas, tendo em conta a recomendação da EMA, para utilização sem limite superior de idade. Os poucos dados disponíveis para as três vacinas aprovadas na população mais idosa (≥ 75 anos), não deve limitar o seu uso, atendendo aos dados de imunogenicidade que tornam credível um impacto positivo nesta população.

A decisão deve ser a de vacinar com todas as vacinas aprovadas a nível europeu e disponíveis em Portugal, não sendo desejável estabelecer diferenças na população a vacinar com cada uma das vacinas.

Esta posição poderá ser revista quando forem conhecidos os resultados de estudos complementares que estão em curso para estas vacinas e desejavelmente num contexto de menor pressão epidemiológica.

Lisboa, 03 de fevereiro de 2021.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19, Diana Costa, Ema Paulino, José Gonçalo Marques (coordenador adjunto), Luís Graça, Luisa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R. Fonseca (coordenador).

Foi auscultada a Ordem dos Médicos.


Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

