

**Rekomendacja Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministra Zdrowia  
dotyczące mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19  
Data rekomendacji 02.07.2021**

Zespół ds. Szczepień Ochronnych stoi na stanowisku, że nie ma jeszcze podstaw do zmiany rekomendacji w odniesieniu do wprowadzenia zaleceń do stosowania mieszanych schematów szczepień (tzw. *heterologous prime-boost vaccination*) przeciw COVID-19 w całej populacji objętej szczepieniami. Na podstawie dotychczasowych wyników badań Zespół rekomenduje Ministrowi Zdrowia zastosowanie mieszanych schematów szczepień w wybranych sytuacjach, np. pacjentów, u których wystąpiły powikłania po pierwszej dawce szczepionki, aby im umożliwić długotrwałą ochronę przed chorobą COVID-19 poprzez realizację pełnego, zalecanego schematu szczepienia w postaci podanych dwóch dawek szczepionki.

Zespół podkreśla, że dostępne szczepionki przeciw COVID-19, niezależnie od platformy, tak mRNA jak i wektorowe wykorzystują w procesie uodpornienia ten sam antygen- białko S (kolca) SARS-CoV-2. Stąd też stosowanie mieszanego schematu szczepienia i zastosowanie schematu z podaniem szczepionki wektorowej, a następnie szczepionki mRNA lub odwrotnie, ma potencjalnie szansę wzmocnienia odpowiedzi odpornościowej.

Podstawą szacowania możliwych zmian dotyczących schematów szczepień dostępnych na rynku szczepionek przeciw COVID-19 są zalecenia dawkowania wskazane w Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych szczepionek, ustalone po naukowej ocenie dokonanej przez Europejską Agencję Leków (EMA). W Unii Europejskiej dostępne są aktualnie 3 szczepionki podawane w schemacie dwóch dawek:

- szczepionka mRNA Comirnaty (Pfizer-BioNTech) podawana osobom w wieku  $\geq 12$  lat, druga dawka podawana po upływie trzech tygodni od pierwszej dawki<sup>1</sup>,
- szczepionka mRNA Spikevax (Moderna) podawana osobom w wieku  $\geq 18$  lat, druga dawka podawana po upływie 28 dni od pierwszej dawki<sup>2</sup>,
- szczepionka wektorowa Vaxzevria (AstraZeneca) podawana osobom w wieku  $\geq 18$  lat, druga dawka podawana w odstępie między 4 a 12 tygodniem (od 28 do 84 dni)<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf)

oraz jedna

- szczepionka wektorowa COVID-19 Vaccine Janssen<sup>4</sup> podawana osobom w wieku  $\geq 18$  lat w schemacie jednej dawki.

Aktualne rekomendacje urzędów rejestrujących, w tym EMA wskazują potrzebę podawania dwóch dawek tej samej szczepionki przeciw COVID-19 (dotyczy ww preparatów dwudawkowych). Nie zaleca się wymiennego stosowania różnych szczepionek przeciwko COVID-19 w ramach jednego schematu szczepienia danego pacjenta.

W sytuacji rosnącego udziału zakażeń SARS-CoV-2 wywołanych wariantem Delta (B.1.617.2)<sup>5</sup> w ostatnim czasie szczególnie podkreślane jest znaczenie realizacji pełnego schematu szczepienia przeciw COVID-19. Wskazują na to m.in. wyniki badania kliniczno-kontrolnego oceny skuteczności rzeczywistej szczepionki Comirnaty (Pfizer-BioNTech) oraz Vaxzevria (AstraZeneca) przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii pod nadzorem urzędu ds. zdrowia publicznego Public Health England<sup>6</sup>. Skuteczność szczepionki Comirnaty i szczepionki Vaxzevria w zapobieganiu objawowej COVID-19 wywołanej wariantem Delta była tylko nieco mniejsza niż wobec wariantu alfa (B.1.1.7), przy czym największą ochronę zapewniało podanie dwóch dawek szczepionki. Przykładowo skuteczność szczepionki Comirnaty wobec zachorowań wariantem Delta wynosiła 87,9% (95% CI: 78,2–93,2) po podaniu drugiej dawki (ocena  $\geq 14$  dni), a tylko 33,2% (95% CI: 8,3–51,4) po podaniu pierwszej dawki, a skuteczność szczepionki Vaxzevria wynosiła 59,8% (95% CI: 28,9–77,3) po podaniu drugiej dawki (ocena  $\geq 14$  dni), a tylko 32,9% (95% CI: 19,3–44,3) po podaniu pierwszej dawki (ocena  $\geq 21$  dni).

**Zespół podkreśla znaczenie podania pełnego schematu szczepienia przeciw COVID-19 w celu uzyskania pełnej i długotrwałej ochrony.**

W ChPL dostępnych na rynku szczepionek nie ma zapisów na temat mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19. Na poziomie poszczególnych krajów podejmowane są krajowe ustalenia ekspertów ds. szczepień dotyczące postępowania w przypadku mieszanych schematów szczepień uwzględniających preparat Vaxzevria (AstraZeneca). Europejskie Centrum Prewencji i Kontroli Chorób (ECDC) opracowało

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>5</sup> Threat Assessment Brief: Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern. ECDC. Risk assessment. 23 Jun 2021.

<sup>6</sup> Bernal i wsp. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1> dostęp: 30.06.2021.

raport techniczny<sup>7</sup>, w którym podsumowano realizowane w poszczególnych krajach zalecenia dotyczące schematu szczepienia preparatem Vaxzevria w odniesieniu do informacji o występowaniu rzadkich NOP pod postacią nietypowych zdarzeń zakrzepowozatorowych, w oparciu o lokalną sytuację epidemiologiczną oraz dostępność szczepionek. W kilku krajach, m.in. w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii oraz Niemczech<sup>8,9</sup> prowadzone są zaawansowane badania oceny bezpieczeństwa i skuteczności mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19, jednak ze względu na dopiero wstępne ich wyniki, nie znalazły odzwierciedlenia na żadnym poziomie zaleceń eksperckich poza krajowymi.

Wstępne wyniki badania Com-Cov prowadzonego w University of Oxford<sup>10,11</sup> w Wielkiej Brytanii, gdzie sprawdzane są różne kombinacje schematów szczepień przy udziale szczepionek Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna, Janssen, Novavax potwierdzają bezpieczeństwo i immunogenność mieszanego schematu szczepienia. Badanie prowadzone jest w grupie 830 ochotników w wieku ponad 50 lat z zachowaniem odstępu między dwoma dawkami 4 tyg. oraz 12 tyg. Lepszą odpowiedź przeciwciał uzyskiwano w schemacie Vaxzevria (AstraZeneca) – Comirnaty (Pfizer-BioNTech), a nie odwrotnie. Wykazano jednak wyższą reaktogenność schematu mieszanego w porównaniu ze schematem kiedy podawany jest ten sam preparat. Częściej występowały objawy miejscowe pod postacią gorączki, dreszczy, zmęczenia, bólu głowy, bólu stawów, złego samopoczucia, bólu mięśni, które to ustępowały po 48 godz.

Z badania bezpieczeństwa i skuteczności schematów mieszanych prowadzonego w Hiszpanii (badanie CombivacStudy w grupie 670 ochotnikami w wieku 18-59 lat) wynika, że poziom przeciwciał neutralizujących wzrasta dziesięciokrotnie, a odporność komórkowa czterokrotnie w mieszanym schemacie Vaxzevria-Comirnaty, w porównaniu do schematu Vaxzevria-Vaxzevria<sup>12</sup>. Łagodne działania niepożądane były częste i podobne do tych

<sup>7</sup> Overview of EU/EEA country recommendations on COVID-19 vaccination with Vaxzevria, and a scoping review of evidence to guide decision-making 18 May 2021. ECDC Technical Report. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview%20EU%20EEA%20country%20recommendations%20on%20COVID-19%20vaccination%20Vaxzevria%20and%20scoping%20review%20of%20evidence.pdf> [dostęp 30.06.2021]

<sup>8</sup> Groß R. i wsp. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity (preprintowy) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.30.21257971v1.full> [dostęp 30.06.2021]

<sup>9</sup> Hillus D. i wsp. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study (badanie preprintowe) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257334v2> [dostęp 30.06.2021]

<sup>10</sup> Com-COV Study protocol Study protocol. <https://comcovstudy.org.uk/about> [dostęp 30.06.2021]

<sup>11</sup> Shaw R.H. i wsp. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. The Lancet. 2021 397; 10289; 2043-46.

<sup>12</sup> Borobia A i wsp. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). The Lancet, 27 May 2021 [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3854768](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3854768) (dostęp 30.06.2021).

obserwowanych w standardowych schematach szczepień. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały wzmocnioną odpowiedź immunologiczną w przypadku stosowania mieszanych schematów szczepień łączących szczepionkę wektorową i mRNA<sup>13</sup>.

Zespół podkreśla, że dane dotyczące mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19 z użyciem szczepionki wektorowej i szczepionki mRNA lub odwrotnie, są w chwili obecnej ograniczone. Na podstawie wstępnych wyników badań oceny bezpieczeństwa i skuteczności mieszanych schematów szczepienia przeciw COVID-19 prowadzonych w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Hiszpanii oraz zaleceń CDC<sup>14</sup> rekomendowane są następujące sytuacje:

- biorąc pod uwagę niepodważalne korzyści z ukończenia pełnego cyklu szczepienia i uzyskania pełnej ochrony przed COVID-19, należy dołożyć wszelkich starań aby umożliwić pacjentowi ukończenie dwudawkowego cyklu szczepienia,
- należy dołożyć wszelkich starań, aby zapewnić zakończenie schematu szczepienia tym samym preparatem,
- w sytuacji, gdy ten sam preparat mRNA jest czasowo niedostępny, lepiej opóźnić podanie drugiej dawki (do 42 dni), tak aby móc dokończyć schemat tym samym preparatem, niż stosować schemat mieszany,
- w wyjątkowych sytuacjach, kiedy nie można określić, którą szczepionkę podano jako pierwszą dawkę lub preparat nie jest dostępny, w celu dokończenia rozpoczętego schematu szczepienia, można podać każdą dostępną szczepionkę mRNA, zachowując odstęp  $\geq 28$  dni między dawkami,
- w sytuacji, kiedy błędnie podano dwie dawki różnych szczepionek mRNA, nie trzeba już podawać dodatkowej dawki żadnej ze szczepionek. Osoby takie uznaje się za w pełni zaszczepione przeciwko COVID-19 po upływie  $\geq 2$  tygodni od podania drugiej dawki szczepionki mRNA,

---

<sup>13</sup> He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L, et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):629-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33691606> (dostęp:30.06.2021).

<sup>14</sup> Centers for Disease Control and Prevention: Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> (dostęp: 30.06.2021)

- w ograniczonych, wyjątkowych sytuacjach, gdy pacjent otrzymał jako pierwszą dawkę szczepionkę mRNA, ale nie ma możliwości dokończenia rozpoczętego schematu tym samym preparatem lub inną szczepionką mRNA (np. z powodu przeciwwskazań), można rozważyć podanie szczepionki jednodawkowej firmy Janssen po upływie co najmniej 28 dni. Takie postępowanie uważane jest za podanie nowej szczepionki COVID-19 firmy Janssen, zalecanej w schemacie jednodawkowym, a nie dokończenia rozpoczętego schematu, czy zaszczepienie w mieszanym schemacie.
- osoby, które otrzymały jako pierwszą dawkę szczepionkę Vaxzevria, u których wystąpił ciężki NOP, który stanowi przeciwwskazanie do podania dawki drugiej szczepionki Vaxzevria powinny otrzymać szczepionkę mRNA (ze względu na znane wyniki badań obecnie preferowana jest szczepionka Comirnaty (Pfizer -BioNTech). Zalecany jest odstęp co najmniej 28 dni.
- ciężki NOP pod postacią nietypowego zaburzenia zakrzepowo-zatorowego, który wystąpił po podaniu pierwszej dawki szczepionki Vaxzevria stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do podania drugiej dawki. Zakończenie dwudawkowego schematu szczepienia poprzez podanie jako dawki drugiej szczepionki mRNA powinno być poprzedzone przeprowadzeniem bilansu korzyści i ryzyka takiego postępowania. Korzyści przeważają ryzyko u pacjentów z grup ciężkiego przebiegu COVID-19.
- w przypadku błędnego podania szczepionki przeciw COVID-19 w odniesieniu do dedykowanej grupy wieku, np. osobie małoletniej dawki szczepionki Vaxzevria (AstraZeneca) lub Spikevax (Moderna) należy poinformować pacjenta i zwierzchnika o błędzie wykonawczym przy realizacji szczepień i zgłosić ten fakt do systemu rejestracji niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) wybierając opcję podanie preparatu poza wskazaniami. Schemat szczepienia należy zakończyć szczepionką właściwą dla wieku, tj. obecnie Comirnaty (Pfizer-BioNTech) podając drugą dawkę w odstępie co najmniej 28 dni. Sytuacja błędnego podania szczepionki powinna być również powodem do zweryfikowania procedur postępowania i przeszkolenia personelu, aby zminimalizować ryzyko błędów w przyszłości.
- w związku z obecnie brakiem wyników badań bezpieczeństwa i skuteczności trzydawkowego podstawowego schematu szczepienia tą samą szczepionką lub w schemacie mieszanym, obecnie takie postępowania nie jest zalecane.

Zespół zwraca uwagę na konieczność uaktualnienia zaleceń dotyczących wskazań wieku podawania **szczepionki Vaxzevria (AstraZeneca)** i rekomenduje Ministrowi Zdrowia, aby szczepienia z wykorzystaniem tego preparatu **były prowadzone u osób od 18 lat bez górnej granicy wieku**, w zakresie wskazanym w ChPL szczepionki. Zespół podkreśla znaczenie wyników badań immunogenności szczepionki Vaxzevria u osób starszych ocenianych w randomizowanych badaniach klinicznych. Wydaje się to szczególnie ważne zjawisko immunosenescencji czyli starzenia komórek układu odpornościowego u osób starszych, stąd też dane na temat immunogenności szczepionki u osób starszych mogą być oceniane jako parametr krytyczny. U osób w wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi obserwowano wysokie wskaźniki serokonwersji. Odpowiedź przeciwciał IgG i przeciwciał neutralizujących oceniana 28 dni po podaniu drugiej dawki była podobna we wszystkich trzech kohortach wiekowych (18–55 lat, 56–69 lat i  $\geq 70$  lat)<sup>15</sup>. Dodatkowo tak w grupie osób  $\geq 65$  lat jak i młodszych dorosłych odnotowano porównywalną swoistą odpowiedź komórek T (poziom Th1 produkujących IFN- $\gamma$ , IL-2 i/lub TNF $\alpha$ ) po podaniu pierwszej dawki, która utrzymywała się również po drugiej dawce szczepionki. Porównywalne wyniki immunogenności szczepionki u osób  $\geq 65$  lat i młodszych oraz u pacjentów z chorobami towarzyszącymi wskazują, że szczepionka Vaxzevria zapewni ochronę przed objawami COVID-19 również u osób  $\geq 65$  lat. Ocena efektywności szczepionki Vaxzevria podawanej w ramach programu szczepień przeciw COVID-19 w Wielkiej Brytanii potwierdza te obserwacje<sup>16</sup>.

Warszawa, 02.07.2021 r.

Przewodnicząca Zespołu ds. Szczepień: dr hab. Ewa Augustynowicz:



<sup>15</sup> COVID-19: the green book, chapter 14a <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a> (dostęp 30.06.2021)

<sup>16</sup> COVID-19 vaccines have prevented 7.2 million infections and 27,000 deaths. UK.gov. Press release. [https://www.gov.uk/government/news/covid-19-vaccines-have-prevented-7-2-million-infections-and-27-000-deaths?fbclid=IwAR2MmRsL5Vunyj\\_RWP4hJKbhG8iFn3IWP3vxlip0\\_m1ZDDbCBxkEmmCc9Nk](https://www.gov.uk/government/news/covid-19-vaccines-have-prevented-7-2-million-infections-and-27-000-deaths?fbclid=IwAR2MmRsL5Vunyj_RWP4hJKbhG8iFn3IWP3vxlip0_m1ZDDbCBxkEmmCc9Nk) (dostęp 30.06.2021).