

**Stanowisko Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministra Zdrowia
dotyczące mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19
Data rekomendacji 17.12.2021**

Zespół ds. Szczepień Ochronnych w rozszerzonym składzie eksperckim¹ rekomenduje Ministrowi Zdrowia zastosowanie mieszanych schematów szczepień (tzw. „mix-and-match”) w ramach podstawowego i przypominającego szczepienia przeciw COVID-19 w populacji osób dorosłych objętych szczepieniami. Na podstawie dostępnych wyników badań Zespół uaktualnia rekomendację z 7 lipca 2021 roku².

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. Zgromadzone wyniki badań oraz dane kliniczne wskazują, że stosowanie mieszanego schematu szczepienia i zastosowanie schematu z podaniem szczepionki wektorowej, a następnie szczepionki mRNA lub odwrotnie, tak w przypadku szczepienia podstawowego jak i dawki przypominającej jest korzystną strategią wzmacniającą odpowiedź odpornościową, która pozytywnie wpływa na stopień ochrony przed zakażeniem i zachorowaniem. Zalecenie sformułowano w oparciu o stanowisko Europejskiej Agencji Leków i Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC)³ oraz stanowisko amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA)⁴.

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:

¹ Podstawowy skład Zespołu rozszerzony o członków Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (<http://ptwalc.org.pl/polskie-towarzystwo-wakcynologii/zarzad-glowny/>) i dr hab. Iwonę Paradowską-Stankiewicz, Konsultanta Krajowego ds. Epidemiologii.

² Rekomendacja Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministra Zdrowia dotyczące mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19 Data rekomendacji 02.07.2021.

³ EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. News 07/12/2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19> (dostęp z 15.12.2021).

⁴ Vaccines and Related Biological Products. Advisory Committee October 14-15, 2021. Meeting Presentation. 1 DMID 21-0012 - Heterologous Platform Boost Study. <https://www.fda.gov/media/153128/download> (dostęp z dnia 15.12.2021).

- szczepionka mRNA Comirnaty (Pfizer-BioNTech)⁵ podawana osobom w wieku ≥ 5 lat, druga dawka podawana po upływie trzech tygodni od pierwszej dawki, plus dawka przypominająca po co najmniej 6 miesiącach⁶,
- szczepionka mRNA Spikevax (Moderna)⁷ podawana osobom w wieku ≥ 12 lat, druga dawka podawana po upływie 28 dni od pierwszej dawki, plus dawka przypominająca po co najmniej 6 miesiącach,
- szczepionka wektorowa Vaxzevria (AstraZeneca) podawana osobom w wieku ≥ 18 lat, druga dawka podawana w odstępie między 4 a 12 tygodniem (od 28 do 84 dni)⁸.

oraz jedna

- szczepionka wektorowa COVID-19 Vaccine Janssen⁹ podawana osobom w wieku ≥ 18 lat w schemacie jednej dawki plus dawka przypominająca po co najmniej 2 miesiącach.

W ChPL dostępnych na rynku szczepionek nie ma zapisów na temat mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19. Jednak EMA i ECDC, podobnie jak wcześniej FDA opierając się na danych dostępnych z przeprowadzonych do tej pory badań, wydały stanowiska dotyczące mieszanych schematów szczepień przeciw COVID-19 w ramach szczepienia podstawowego i przypominającego.

Zespół wskazuje, że w odniesieniu do mieszanych schematów w ramach szczepienia podstawowego:

- podając schemat mieszany „szczepionka wektorowa- szczepionka mRNA” uzyskujemy zwiększoną odpowiedź odpornościową na szczepienie w porównaniu do schematu homologicznego, potwierdzoną znamienne zwiększoną odpowiedzią w zakresie komórek pamięci oraz większą skutecznością rzeczywistą schematu mieszanego w zapobieganiu objawom COVID-19, w porównaniu do schematu realizowanego tylko szczepionką wektorową. Dodatkowo wstępne dane wskazują, że szczepienie w takim schemacie

⁵ Comirnaty. Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 15.12.2021).

⁶ W Polsce zgodnie z komunikatem MZ, dawka przypominająca w grupie wieku 50+ podawana jest po 5 miesiącach: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/skracamy-czas-oczekiwania-na-dawke-przypominajaca-dla-osob-powyzej-50-roku-zycia> (dostęp 15.12.2021).

⁷ Spikevax. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 15.12.2021).

⁸ Vaxzevria (Astra Zeneca) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 15.12.2021).

⁹ COVID-19 Vaccine Janssen: EMA recommendation on booster dose. News 15/12/2021 <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-recommendation-booster-dose> (dostęp 15.12.2021).

wzbudza szerszy zakres odpowiedzi związany z lepszą odpowiedzią krzyżową (humoralna i komórkowa) na nowe warianty SARS-CoV-2 budzące niepokój^{10, 11};

- w przypadku schematu mieszanego „szczepionka wektorowa- szczepionka mRNA” wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa, należy brać jednak pod uwagę możliwą większą reaktogenność szczepionek podawanych w takim schemacie¹²;

- w czasie kwalifikacji do szczepienia należy wziąć pod uwagę, że cały czas prowadzone są badania bezpieczeństwa takiego mieszanego schematu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rzadkiego niepożądanego odczynu poszczepiennego pod postacią zapalenia mięśnia sercowego.

- podając schemat mieszany „szczepionka mRNA – szczepionka wektorowa” należy wziąć pod uwagę ograniczone dane, które wskazują na mniej korzystny pod względem efektywności szczepienia efekt w porównaniu do odwrotnego schematu mieszanego.

- dostępne dane wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność dawki przypominającej podanej w odstępie od 3 do 6 miesięcy od zakończenia szczepienia podstawowego. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami preferuje się wykonanie szczepienia przypominającego po upływie 6 miesięcy, w Polsce w grupie wieku 50+ po upływie 5 miesięcy podstawowego^{6, 13}.

Zespół wskazuje, że w odniesieniu do mieszanych schematów w ramach szczepienia przypominającego:

- zastosowanie heterologicznej dawki przypominającej daje porównywalny efekt indukowanej ochrony oraz profilu bezpieczeństwa jak dawki homologicznej (z wykorzystaniem preparatu użytego w szczepieniu podstawowym)³;

- podanie jako dawki przypominającej szczepionki mRNA u osób zaszczepionych w schemacie podstawowym preparatem wektorowym daje jednak wyższą immunogenność w porównaniu do odwrotnej kombinacji; znane są badania, które wskazują, że

¹⁰ Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Sep 9;385(11):1049-1051) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2110716> (dostęp z 15.12.2021).

¹¹ Munro APS i wsp. 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. *The Lancet*, December 02, 2021 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext) (dostęp z 15.12.2021).

¹² Shaw RH i wsp. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet* 2021 397, 10289, P2043-2046 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piiS0140-6736\(21\)01115-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piiS0140-6736(21)01115-6/fulltext)) (dostęp z 15.12.2021).

¹³ ECDC podkreśla, że znane dane umożliwiają podanie przypominających dawek szczepionek przeciw COVID-19 już trzy miesiące po zakończeniu schematu podstawowego, co może być rozważaną strategią zapobiegania infekcjom wywołanych wariantem Omicron wirusa SARS-CoV-2, szczególnie w obliczu niepokojącego wzrostu liczby infekcji w regionie (źródło: Assessment of the further emergence of the SARS-CoV-2 Omicron VOC in the context of the ongoing Delta VOC transmission in the EU/EEA, 18th update. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment> (dostęp: 15.12.2021).

heterologiczna dawka przypominająca dawała większą ochronę przed objawami COVID-19 w odniesieniu do wariantu Delta wirusa SARS-CoV-2³.

- w czasie kwalifikacji do szczepienia należy wziąć pod uwagę częstsze występowanie miejscowych i uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Ryzyko wystąpienia rzadkiego niepożądanego odczynu poszczepiennego pod postacią zapalenia mięśnia sercowego przy zastosowaniu wskazanych schematów mieszanych będzie znane po przeprowadzeniu dużych badań obserwacyjnych³.

Zespół rekomenduje, aby heterologiczne szczepienie w schemacie podstawowym oraz dawce przypominającej mogło stanowić alternatywną strategię do schematu wskazanego w ChPL szczepionek, szczególnie mające na celu usprawnienie realizacji programu szczepień oraz wzmocnienie akceptacji szczepień przez osoby słabiej akceptujące wybraną szczepionkę, aby im umożliwić długotrwałą ochronę przed COVID-19 poprzez realizację pełnego, zalecanego schematu szczepienia w postaci schematu podstawowego i dawki przypominającej.

Zespół podkreśla, że pojawienie się w końcu listopada 2021 r. wariantu Omicron wirusa SARS-CoV-2 i jego zawleczenie do Europy, w powiązaniu ze znacznymi zmianami w budowie białka kolca (30 mutacji w białku S, w tym 15 w obrębie miejsca wiązania receptora ACE-2) oraz pierwszymi doniesieniami o istotnie zwiększonym ryzyku reinfekcji wariantem Omicron, stanowić mogą dodatkowy epidemiczny czynnik ryzyka zachorowań na COVID-19¹⁴. **Powszechnie stosowana dawka przypominająca może się okazać kluczowa w walce z objawowymi zachorowaniami wywołanymi przez nowy wariant Omikron.**

Zespół podkreśla, że **aktualnie nie ma wystarczających danych** uzasadniających stosowanie mieszanych schematów w ramach szczepienia podstawowego i szczepienia przypominającego u **osób z zaburzeniami odporności**.

Zespół zwraca również uwagę na konieczność uaktualnienia zaleceń dotyczących schematu podawania **szczepionki wektorowej COVID-19 Vaccine Janssen**, podawanej

¹⁴ Assessment of the further emergence of the SARS-CoV-2 Omicron VOC in the context of the ongoing Delta VOC transmission in the EU/EEA, 18th update (<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-data-16-december>) (dostęp 16.12.202).

obecnie osobom w wieku ≥ 18 lat w schemacie jednej dawki plus dawka przypominająca, po co najmniej 2 miesiącach⁹. Szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen może być stosowana również jako heterologiczna dawka przypominająca u osób, które w schemacie podstawowym zostały zaszczepione szczepionką mRNA¹⁵.

W odniesieniu do realizacji schematów z wykorzystaniem **dawki przypominającej** Zespół rekomenduje, zgodnie z zaleceniami CDC¹⁶ aby **wielkość i objętość dawki przypominającej była taka sama** niezależnie od tego, czy jest to dawka homologiczna (tj. tego samego preparatu, którym zrealizowano szczepienie podstawowe) czy heterologiczna (tj. dawka preparatu innego niż ten, którym realizowano szczepienie podstawowe). Jeżeli do szczepienia przypominającego wybrano preparat heterologiczny, odstępy między dawkami powinny odpowiadać odstępom zalecanym przy preparacie, którym wykonano szczepienie podstawowe. Na przykład osoby, które w ramach szczepienia podstawowego otrzymały pojedynczą dawkę preparatu COVID-19 Vaccine Janssen, mogą otrzymać dawkę przypominającą preparatu mRNA po co najmniej 2 miesiącach po zakończeniu szczepienia podstawowego. Jeżeli osoby kwalifikujące się do szczepienia przypominającego preparatem mRNA lub COVID-19 Vaccine Janssen otrzymały dawkę przypominającą wcześniej niż w zalecanym odstępie (tj. < 6 mies. po podaniu drugiej dawki mRNA lub < 2 mies. po podaniu dawki preparatu COVID-19 Vaccine Janssen), nie trzeba jej powtarzać.

Warszawa, 17.12.2021 r.

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



¹⁵ WHO. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine. Dostępne na stronie internetowej: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.1> (dostęp 15.12.2021).

¹⁶ 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: 15.12.2021)