

Evidencia para orientar la decisión sobre los esquemas de refuerzos de la vacunación contra COVID-19 ¿Qué sabemos y qué no sabemos?

28 de setembro, 2021 - ADVAC

Prof Dra Cristiana Toscano

Médica Infectologista e Epidemiologista

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG)

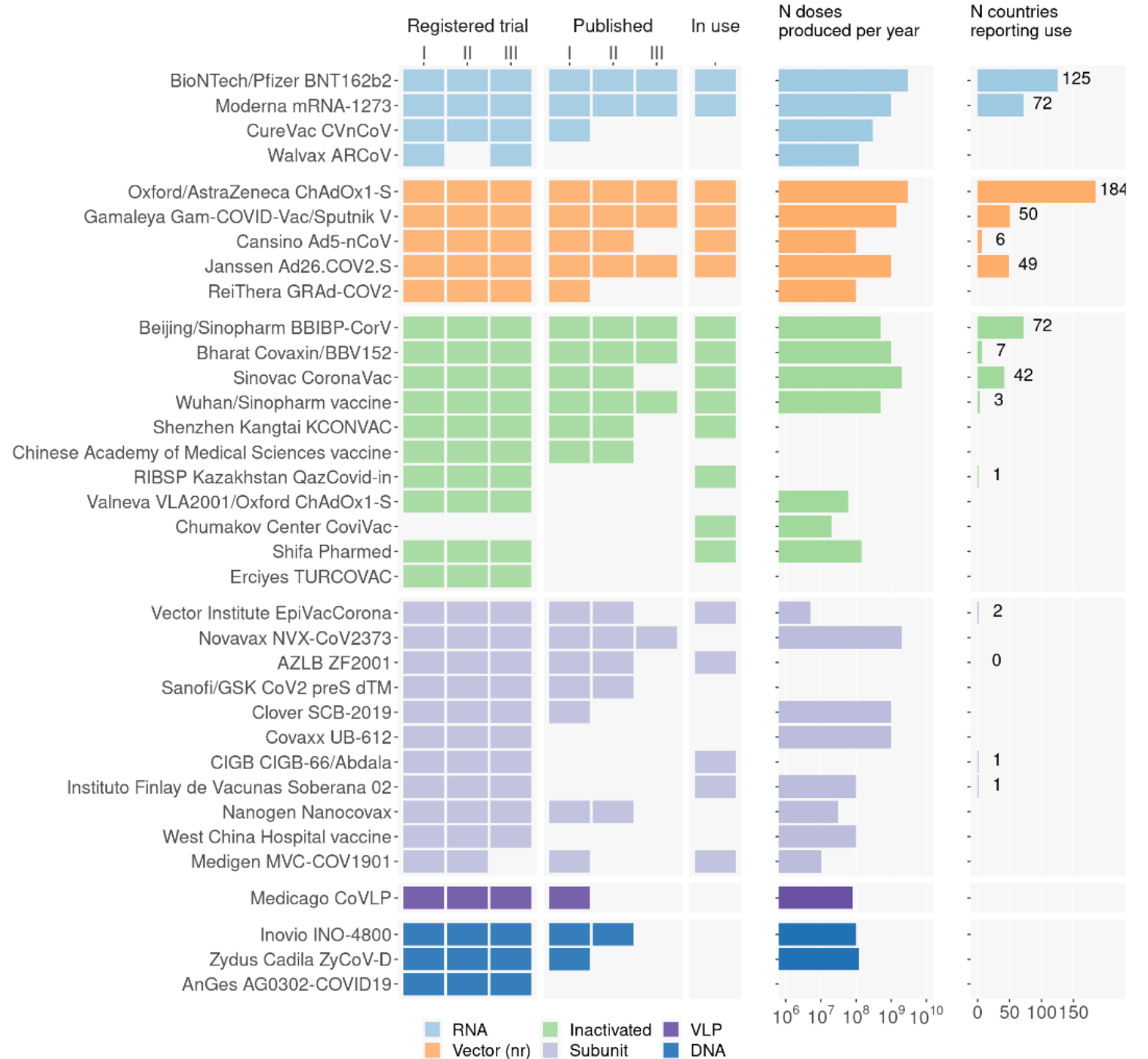
Miembro del Comitê Técnico Assessor de Vacunas (TAG) de OPS

Miembro del Grupo de Trabajo para Vacunas COVID-19 del SAGE/OMS

Vacunas COVID-19 - Linea del Tiempo

- 31 Dez, 2019: Cluster de casos de pneumonia de causa desconocida
- 11 Mar, 2020: OMS declara Pandemia de Covid-19
- 16 Mar, 2020: Primera vacuna candidata a iniciar estudios clinicos en humanos
- Final de 2020: Primera vacuna Covid-19 registrada y licenciada
- Set 2021: 22 vacunas Covid-19 sendo utilizadas en el mundo
5.6 billiones de dosis administradas
- Set 2021: Dosis adicionales? Reforço?
Para quien? Cuándo?
Esquemas homólogos o heterólogos?

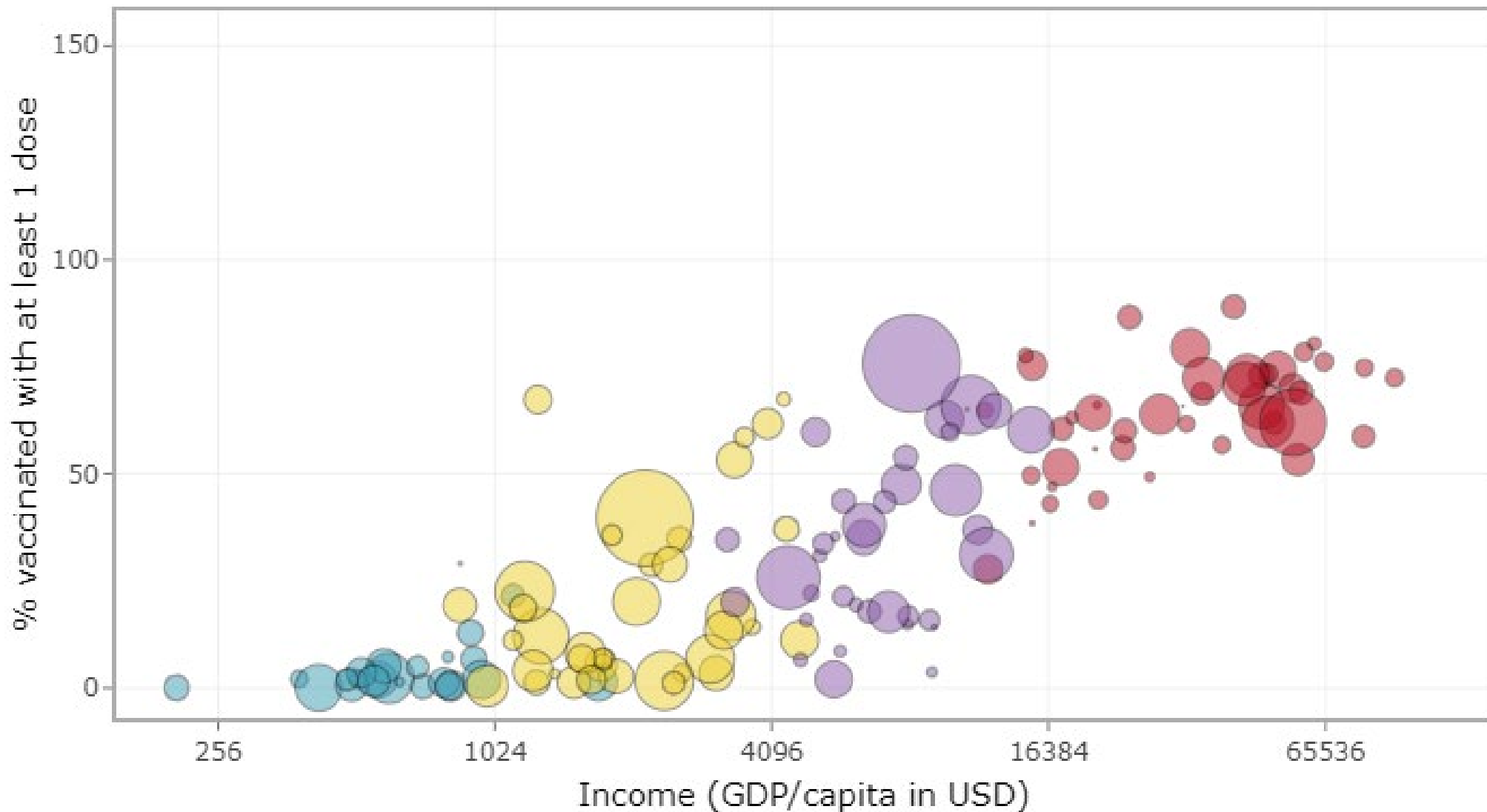
Vacunas COVID-19 en utilización, por plataforma, número de países - 8 Set, 2021



Fonte: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Inequidad en el acceso global a las vacunas COVID-19

11 Set, 2021



Dosis Adicionais – esquema primário ou reforço?

- **Dose adicional al esquema primário:**
 - Necessária cuando las dosis del esquema primário pueden no haber elicitado una respuesta imune suficiente/adecuada
- **Dose de refuerzo:**
 - Cuando la respuesta imune adecuada resultante del esquema primário puede haber disminuido al longo del tiempo

JUSTIFICACIÓN PARA DOSIS ADICIONALES?

(i) **Reducción de protección** al largo del tiempo, contra infección o enfermedad o hospitalización, en determinados grupos de individuos

(ii) **Protección reducida** contra nuevas variante (s) de preocupación (VOCs).

(iii) **Protección inadecuada** de la série primária de vacunación recomendada para algunos grupos de riesgo (o para sub-grupos para los cuales no habia en el momento de la recomendación inicial evidências robustas de eficácia de los estudios clínicos de fase 3).

Evidências para orientar decisão

- Hay disminución de efectividad vacunal al largo del tiempo?
- Hay reducción de efectividad vacunal contra VOC (Gama, Mu, Lambda, Delta)?
- Las evidências varían por sub-grupos de la población?
 - Adultos mayores, profesionales de salud, residentes de Inst. de longa permanencia
- Los refuerzos son seguros y inmunogénicos?
- La administración de refuerzos va resultar en menor incidencia, hospitalización y mortalidad por COVID-19?
- Los refuerzos aumentan la efectividad contra nuevas variantes?

Dosis adicionales de vacuna COVID-19

- No es possible una recomendación “universal”, pero dependerá de:
 - Producto y performance
 - Contexto epidemiológico, VOC
 - Coberturas de vacunación

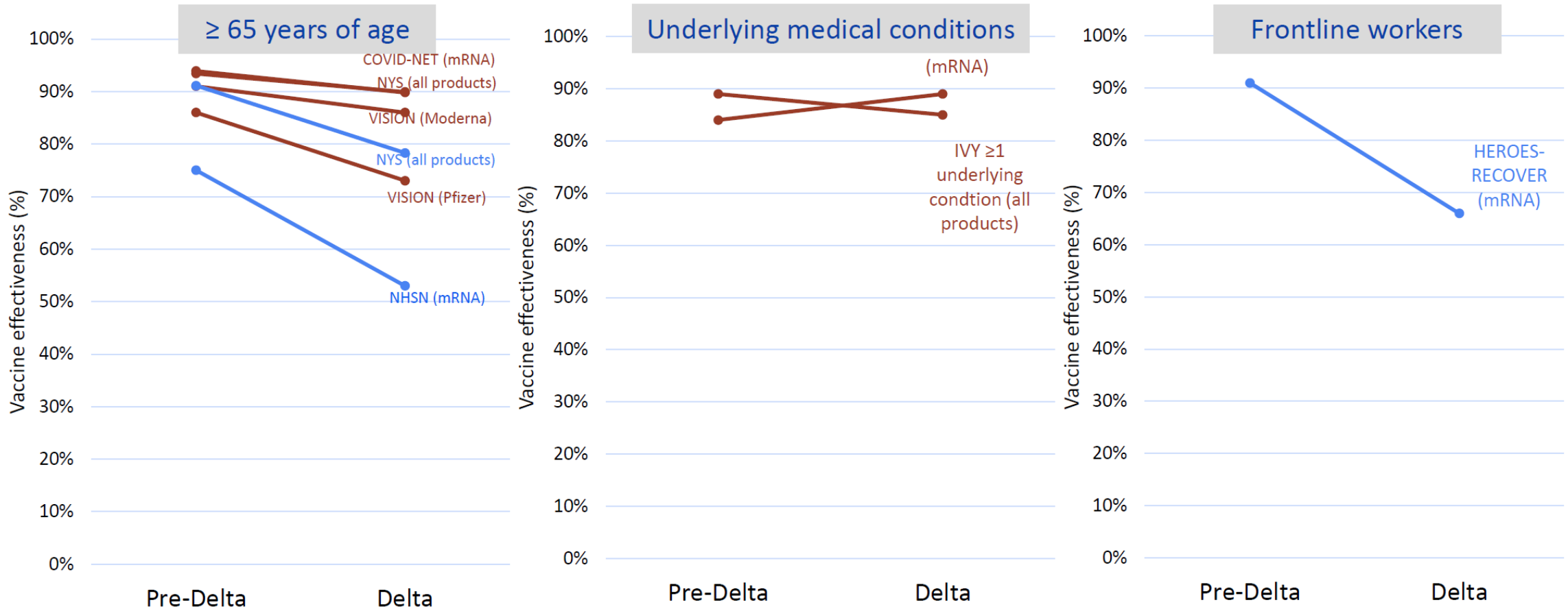


Evidências de efectividad de vacunas COVID-19, EUA.

Sept, 2021

- Efectividade de las vacunas RNAm contra infección disminuida en adultos mayores (≥ 65 años) durante la circulación Delta
- Alguna reducci3n de efectividade de vacunas contra hospitalizaci3n en adultos mayores (≥ 65 años) durante la circulaci3n Delta (pero mas importante que en los grupos de edad < 65 años)
- Entre individuos adultos de < 65 años, vacunas permanecem efectivas contra enfermedad severa
- Menor efectividade en prevenci3n de infecci3n o enfermedad sintomática leve por perdida de protecci3n al largo del tiempo en el contexto de circulaci3n de la variante Delta

Magnitude of VE against infection or hospitalization by Delta predominance and study, by risk group



NHSN: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>
 COVID-NET: CDC unpublished
 IVY: CDC unpublished data
 NYS: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e1.htm>

VISION: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110362> <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>
 SUPERNOVA: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e3.htm>
 HEROES-RECOVER: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e4.htm>

Cuales son las evidencias disponibles para orientar la decision?

- Circulación de variantes
- Carga de enfermedad y coberturas vacunales en la poblacion cible
- Seguridad e inmunogenicidad de una dosis adicional
- Efectividad vacunas COVID-19
 - Estratificada por edad, tiempo desde la vacunación, co-morbilidades, entre otros
 - Por VOC

Spotlight – SARS-COV-2 Variants of Concern (VOC) in the Americas

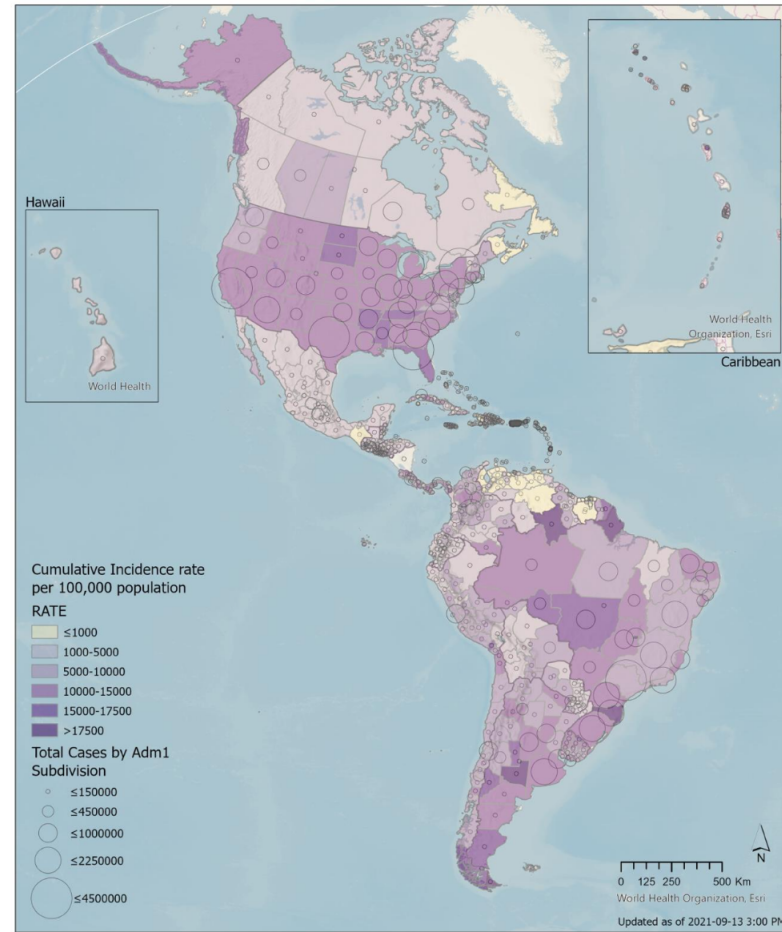
Today's spotlight provides an update on the geographical distribution of the four variants of concern of the SARS-CoV-2 virus as reported by countries, territories, and areas (hereafter countries) in the region of the Americas as of 13 September 2021.

Table 1: Distribution of SARS-CoV-2 variants of concern by country/territory, Region of the Americas. As of 13 September 2021.

Subregion	Country	Alpha	Beta	Gamma	Delta
North America	Canada	✓	✓	✓	✓
	Mexico	✓	✓	✓	✓
	United States of America	✓	✓	✓	✓
South America	Argentina	✓	✓	✓	✓
	Bolivia (Plurinational State of)	✓		✓	✓
	Brazil	✓	✓	✓	✓
	Chile	✓	✓	✓	✓
	Colombia	✓		✓	✓
	Ecuador	✓		✓	✓
	Paraguay	✓		✓	✓
	Peru	✓		✓	✓
	Uruguay	✓	✓	✓	✓
	Venezuela (Bolivarian Republic of)	✓		✓	✓
Central America	Belize	✓		✓	✓
	Costa Rica	✓	✓	✓	✓
	El Salvador	✓		2	✓
	Guatemala	✓	✓	✓	✓
	Honduras	✓		✓	✓
	Panama	✓	✓	✓	✓
Caribbean and Atlantic Ocean Islands	Anguilla	✓			✓
	Antigua and Barbuda	✓	✓	✓	✓
	Aruba	✓	✓	✓	✓
	Bahamas	✓		✓	✓
	Barbados	✓		✓	✓
	Bermuda	✓	✓		✓
	Bonaire	✓		✓	✓
	British Virgin Islands	✓		✓	✓
	Cayman Islands	✓	✓	✓	✓
	Cuba	✓	✓	✓	✓
	Curaçao	✓	✓	✓	✓
	Dominica	✓			✓
	Dominican Republic	✓		✓	
	Falkland Islands (Malvinas)	✓	✓		
	French Guiana	✓	✓	✓	✓
	Grenada	✓			✓
	Guadeloupe	✓	✓	✓	✓
	Guyana	✓		✓	✓
	Haiti	✓		✓	✓
	Jamaica	✓			✓
	Martinique	✓	✓	✓	✓
	Montserrat	✓		✓	✓
	Puerto Rico	✓	✓	✓	✓
	Saba	✓			✓
	Saint Barthélemy	✓			
	Saint Kitts and Nevis				✓
	Saint Lucia	✓			✓
	Saint Martin	✓	✓		
	Saint Pierre and Miquelon				✓
	Saint Vincent and the Grenadines			✓	✓
Sint Maarten	✓	✓	✓	✓	
Suriname	✓	✓	✓	✓	
Trinidad and Tobago	✓		✓	✓	
Turks and Caicos Islands	✓		✓	✓	
United States Virgin Islands	✓	✓		✓	

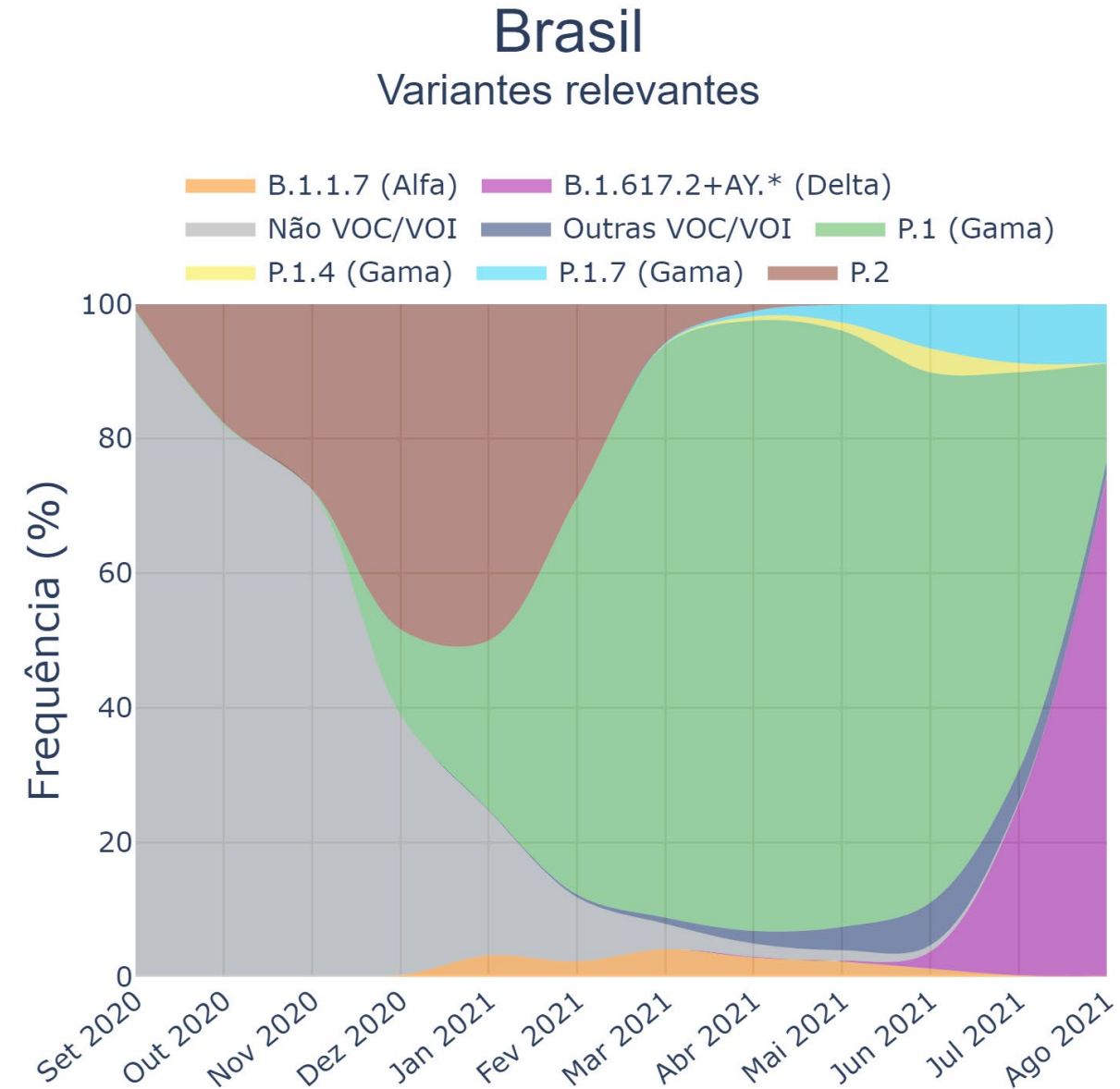
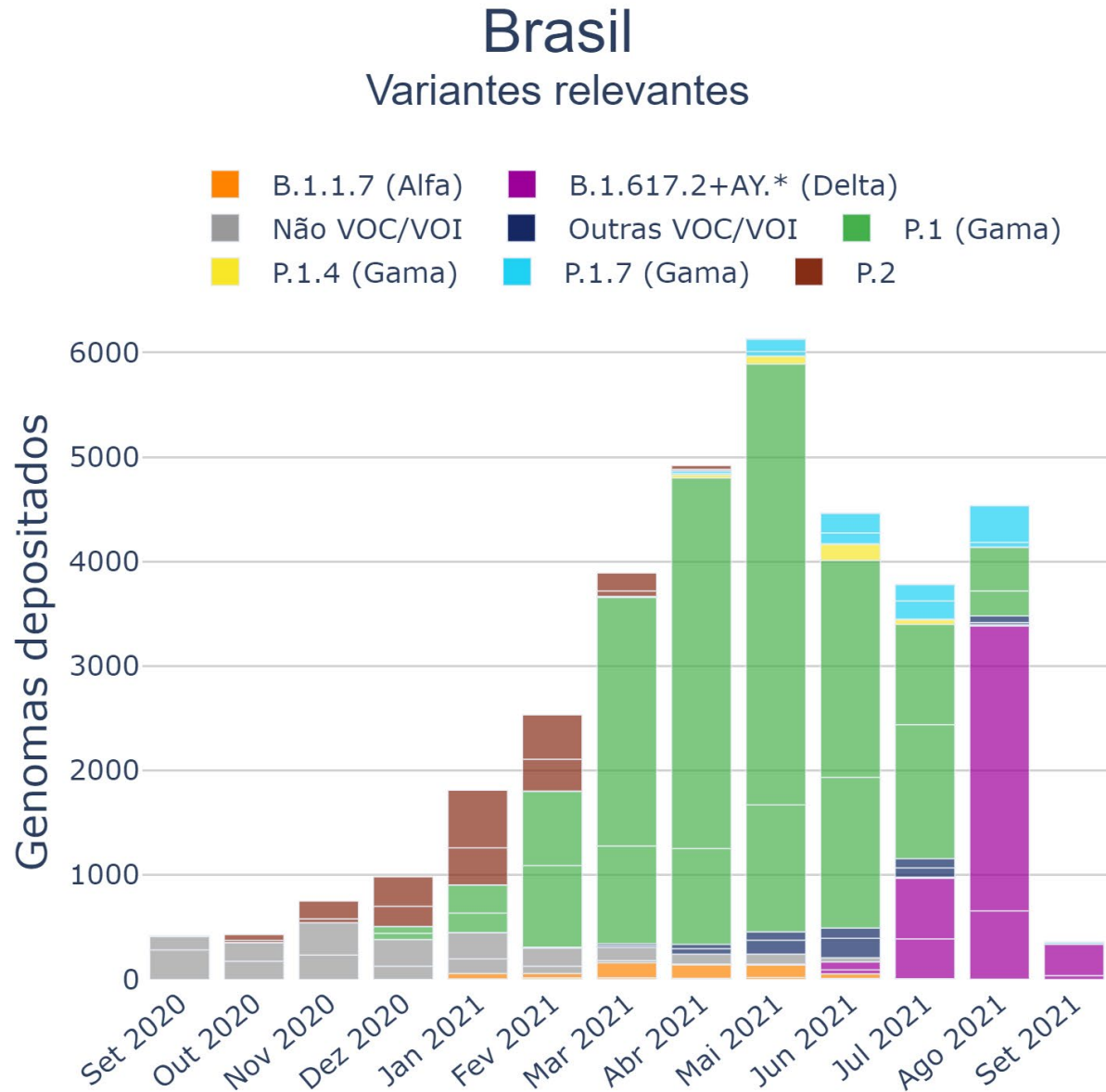
✓ Sequence is not available yet in an international repository
 ✓ WGS available

Map 1. Reported number of cumulative COVID-19 cases in the Region of the Americas and corresponding incidence rate (per 100,000 population) by country/territory. As of 13 September 2021

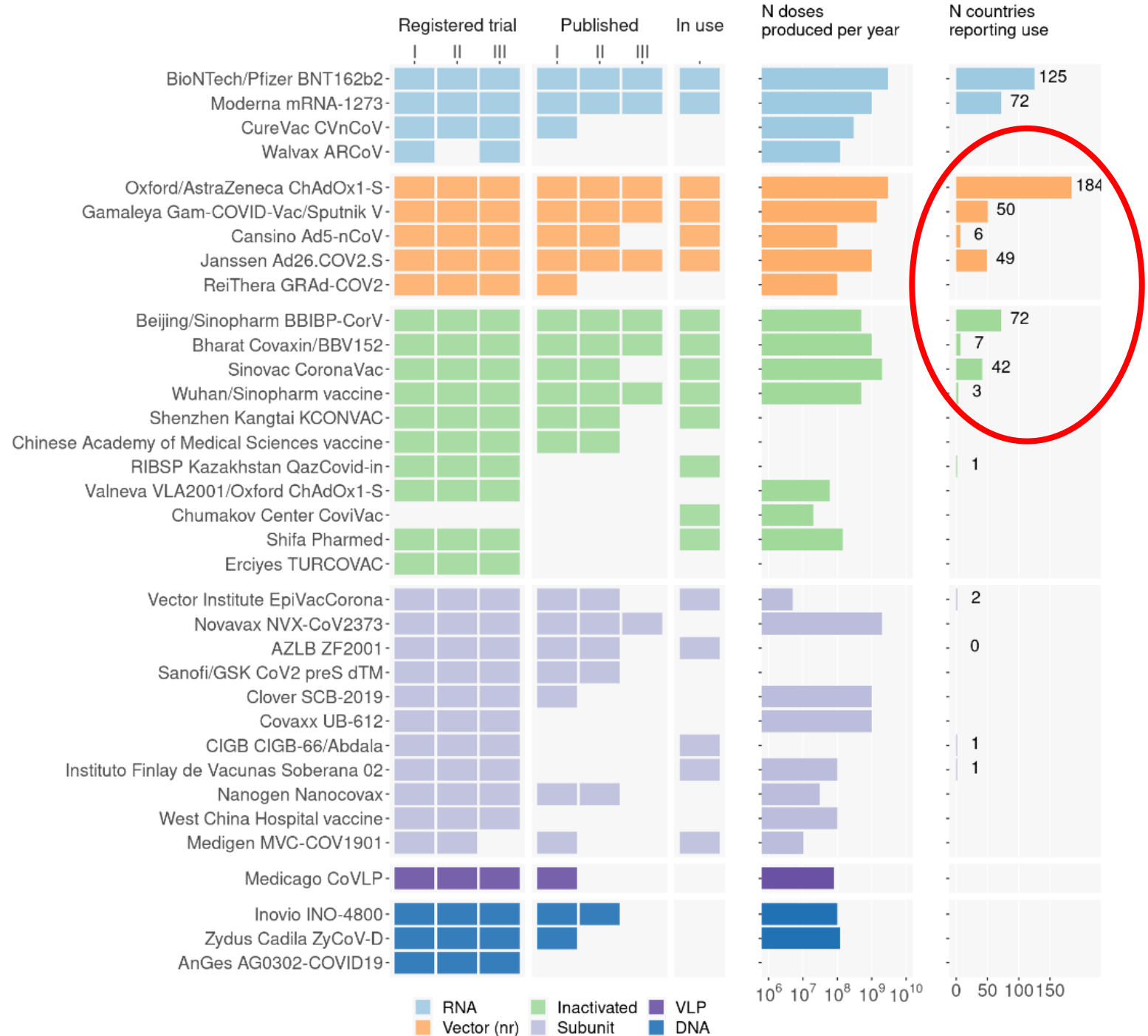


© Pan American Health Organization-World Health Organization 2021. All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in these maps do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the Pan American Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Variantes de preocupação (VOC) en circulación, Brasil



Vacunas COVID-19 en utilización, por plataforma, número de países - 8 Set, 2021



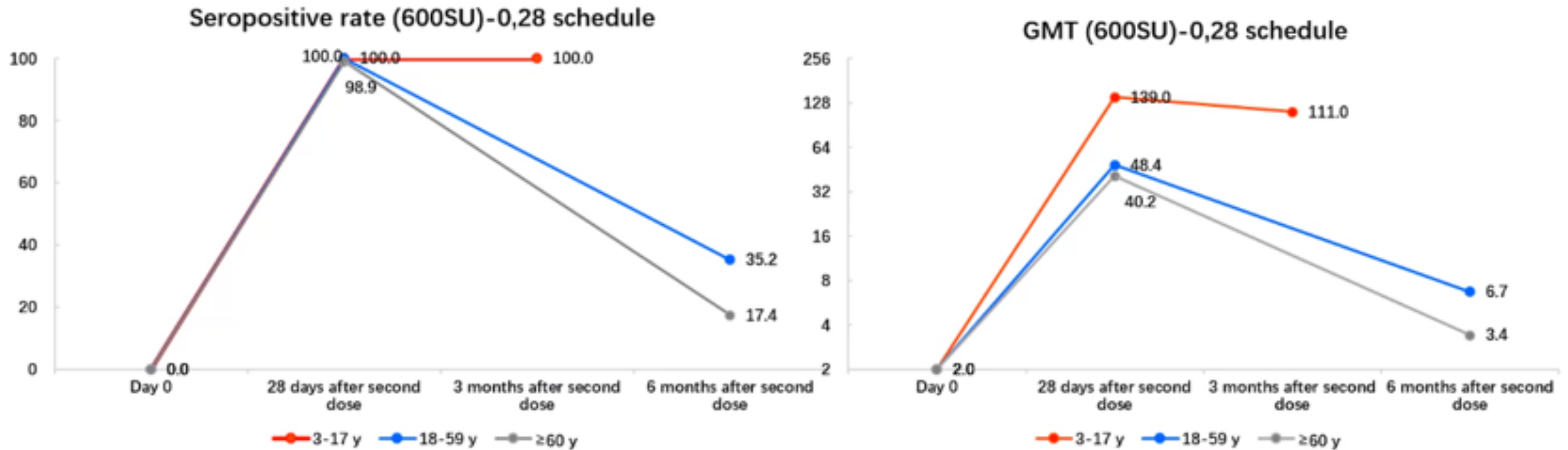
Fonte: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Vacunas inactivadas – Que sabemos?

- Reducción de Ac neutralizantes en 6 meses
- Estudios de inmunogenicidad y seguridad evaluando tercera dosis
 - Heteróloga y Homologa
- Estudios de efectividad
 - Disminución de protección contra hospitalización y muertes por COVID-19
 - Adultos mayores
 - Tiempo dependente
- Racional e plausibilidad biológica
 - Inmunoscenecência
 - Esquema primário para dosis inativadas
 - Perdida de protección al largo del tiempo
 - Necesidad de mas dosis para resposta óptima (y duradora)

Immunogenicidad – Sinovac, Estudios clinicos Fases 1/2

Immune persistence-Phase I / II clinical trials



- Neutralizing antibody titer decreased significantly in adult and elderly at 6 months after the second dose, while remained higher at 3 months after the second dose in children and adolescents.

Efectividad de la vacuna CoronaVac entre individuos de 60 años y más, Estudio de coorte nacional, Chile - 2021

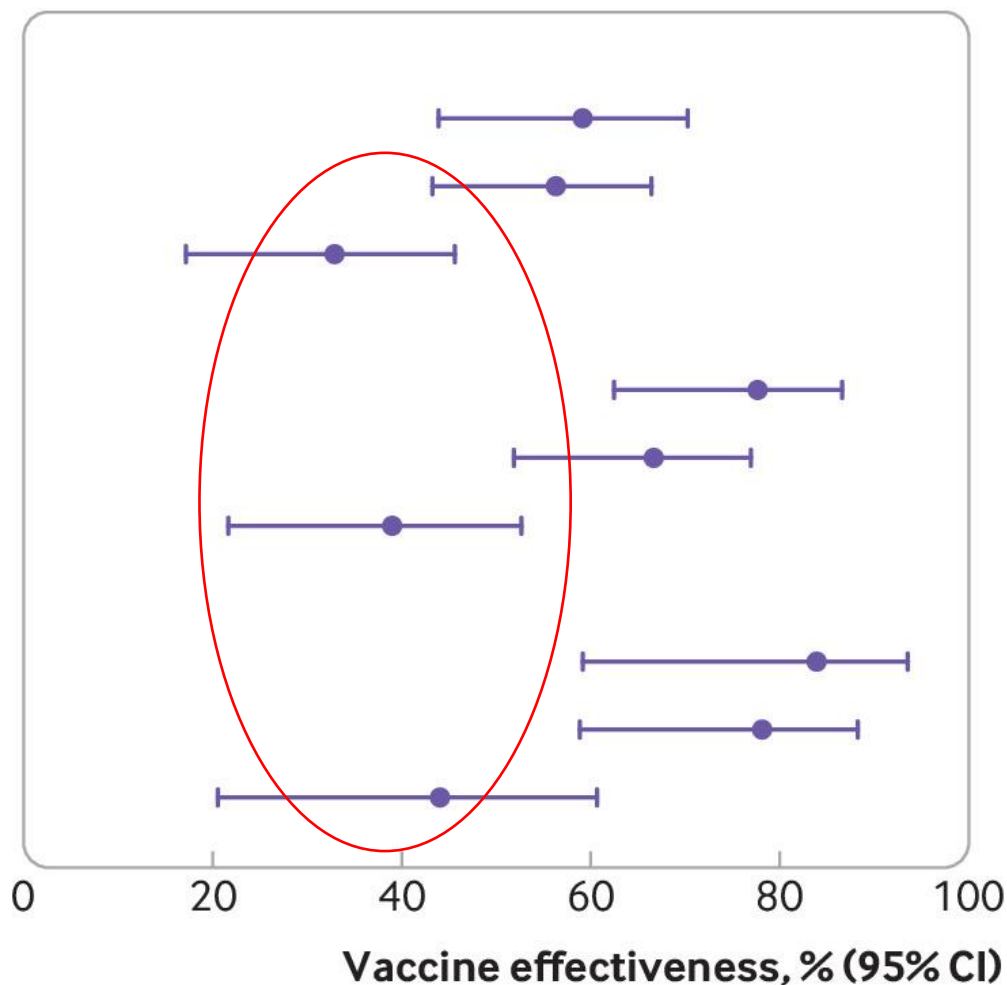
- Cohorte prospectiva de ~10 millones de individuos, entre Feb – Mayo 21
- Modelo de Cox ajustado para tiempo pos-vacunación
- Efectividades contra enfermedad grave menor para ≥ 60 años

Fully vaccine VE	All Ages (7/7)	16-59 years (Jara et al, 5/1)	≥ 60 years (Jara et al, 5/1)
Disease	58 (58-59)	64 (62-65)	67 (65-68)
Hospitalization	86 (86-86)	92 (90-93)	85 (84-86)
ICU Admission	90 (89-90)	95 (92-96)	89 (88-91)
Confirmed Death	86 (86-87)	86 (70-93)	87 (85-88)

Caso control test-negativo en context de circulación Gama, Brasil

Efectividade ajustada de la vacuna CORONAVAC ≥ 14 dias post-2a dosis, para sub-grupos de ≥ 70 años

	Case-control sets	Vaccine effectiveness, % (95% CI)
Cases with symptoms		
70-74 years	7024	59.0 (43.7 to 70.2)
75-79 years	3519	56.2 (43.0 to 66.3)
≥ 80 years	2740	32.7 (17.0 to 45.5)
Cases admitted to hospital		
70-74 years	3263	77.6 (62.5 to 86.7)
75-79 years	1928	66.6 (51.8 to 76.9)
≥ 80 years	1852	38.9 (21.4 to 52.5)
Deaths		
70-74 years	1517	83.9 (59.2 to 93.7)
75-79 years	1005	78.0 (58.8 to 88.3)
≥ 80 years	1027	44.0 (20.3 to 60.6)



Efectividade de vacunas COVID-19 – Coorte nacional Brasil, 2021 (Villela et al, MedRXiv)

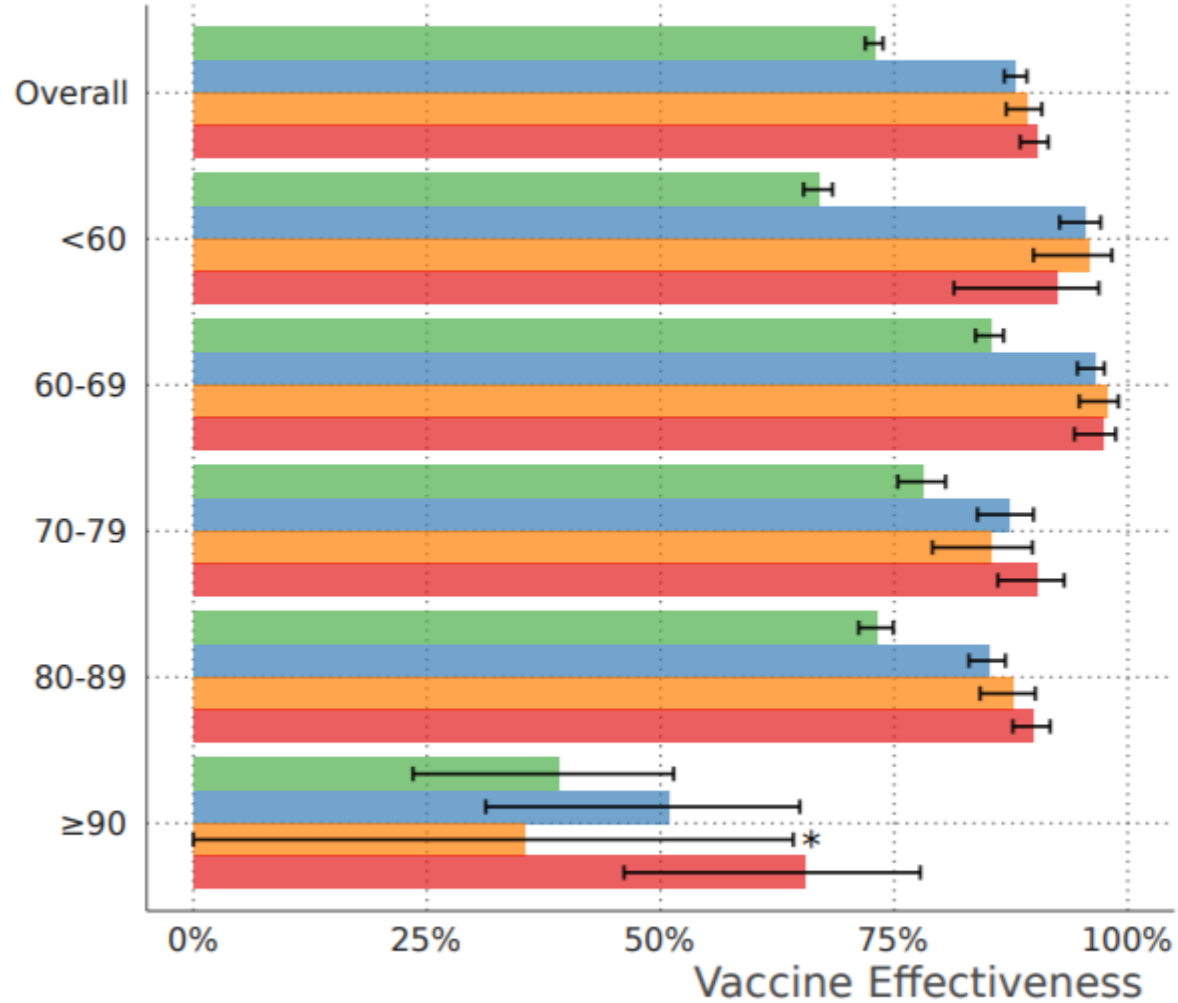
Vaccine	Age group	At least first dose		Fully immunized	
		Severe cases/deaths	Deaths	Severe cases/deaths	Deaths
		Est. (95% CrI)	Est. (95% CrI)	Est. (95% CrI)	Est. (95% CrI)
All vaccines					
	20-39	54.9 (53.4--56.3)	72.2 (68.8--75.3)	61.7 (59.6--63.8)	83.7 (79.5--87.5)
	40-59	66.8 (66.2--67.3)	75.3 (74.3--76.3)	73.6 (72.6--74.6)	84.5 (82.8--86.2)
	60-79	55.1 (54.7--55.4)	64.4 (63.9--64.9)	61.0 (60.5--61.5)	71.8 (71.2--72.4)
	80+	23.9 (22.9--24.9)	35.3 (34.0--36.5)	35.9 (34.9--36.9)	51.4 (50.2--52.6)
CoronaVac					
	20-39	48.5 (46.2--50.7)	72.5 (67.5--77.1)	58.4 (56--60.7)	81.5 (76.6--85.8)
	40-59	65.1 (64.1--66.2)	76.1 (74.2--77.9)	71.0 (69.8--72.1)	82.7 (80.7--84.6)
	60-79	50.2 (49.7--50.6)	58.9 (58.2--59.5)	60.4 (59.9--60.9)	71.2 (70.6--71.9)
	80+	21.8 (20.7--23)	33.2 (31.7--34.6)	29.6 (28.5--30.8)	45.0 (43.6--46.4)
ChAdOx1 nCov-19					
	20-39	59.4 (57.4--61.3)	69.8 (64.6--74.5)	83.7 (79.8--87.2)	97.9 (93.5--99.8)
	40-59	65.0 (64.3--65.6)	72.7 (71.4--74.0)	90.4 (88.7--92.0)	95.6 (92.7--97.8)
	60-79	63.9 (63.4--64.4)	74.5 (73.8--75.2)	79.6 (77.8--81.3)	89.5 (87.4--91.4)
	80+	26.9 (25.6--28.3)	38.4 (36.7--40.0)	66.7 (65.1--68.1)	84.6 (83.3--85.9)

Efectividade de vacunas COVID-19 – Coorte nacional Brasil, 2021 (Cerqueira-Silva et al, MedRXiv)

- Coorte retrospectiva de 76 millones de individuos vacunados
 - Enero – julio 2021
 - Grupo de comparación
 - No-vacunados: <14 dias post 1a dosis
 - Sesgos potenciales
 - Regression de Cox en modelo ajustado para edad, sexo, region, status socio-economico, mes de la vacunacion

	VE Vacuna Sinovac
Infection	52.7 (52.1-53.4)
Hospitalization	72.8 (71.8-73.7)
ICU admission	73.8 (72.2–75.2)
Death	73.7 (72.3-75.0)

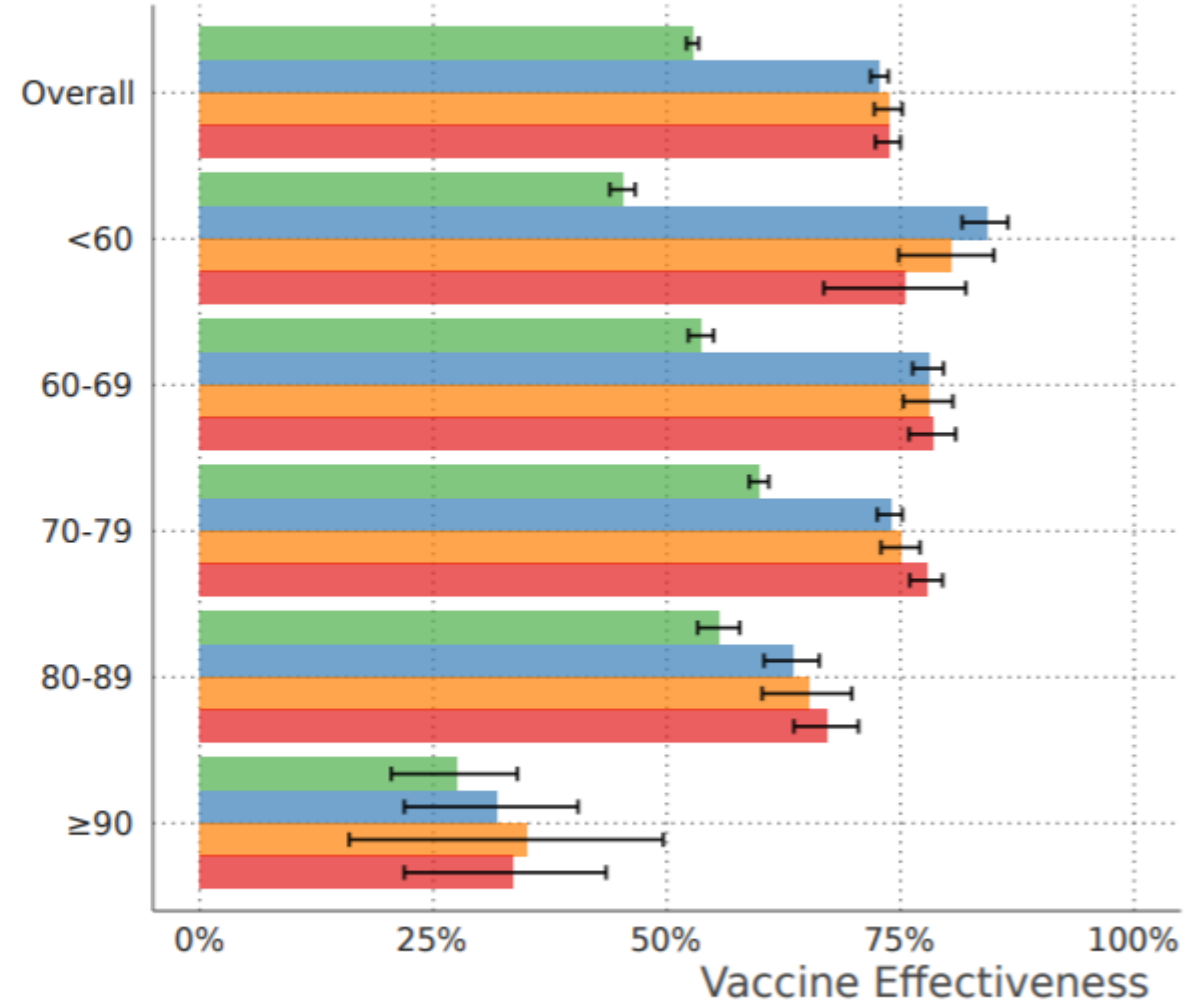
Vaxzevria



Outcome ■ Infection ■ Hospitalization ■ ICU admission ■ Death

B

CoronaVac



O que sabemos?

- Variantes con escape inmunitário
- Inmunocomprometidos → requieren dosis adicional
- Adultos mayores vacunados con vacunas inactivadas → menor VE

O que todavía no sabemos?

- Faltan evidências contundentes apoyando la decisión respecto a
 - La necesidad de dosis adicional para vacunados con vacunas RNAm y vector viral
 - La necesidad de refuerzos para adultos no ancianos o inmunocomprometidos
- Cuando administrar una dosis adicional?
 - 3m, 6m post- 2ª dosis?
- Que vacuna/plataforma utilizar para la dosis adicional?
 - Homólogo? Heterólogo?
- Seguridad post-tercera dosis?
 - En largo plazo?

Políticas de Vacunación

- Vacunación con esquema primario utilizando cualquier de las vacunas contra COVID-19 autorizadas
 - **mayor impacto de salud pública y más importante**
- Decisión respecto a dosis refuerzo debe considerar:
 - protección contra enfermedad grave, hospitalización y muerte por COVID-19
- Importante acceso global a las vacunas con coberturas vacunales/esquemas completos
 - nuevas variantes pueden emerger