

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU OBSERVAȚIONAL: REACȚIILE
ADVERSE ȘI EFICACITATEA VACCINURILOR
ÎMPOTRIVA VIRUSULUI SARS-COV-2.**

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu observațional: Reacțiile adverse și eficacitatea vaccinurilor împotriva virusului SARS-CoV-2.

Un studiu observațional prospectiv publicat în revista THE LANCET de Cristina Menni, Kerstin Klaser et al. ”*Vaccinuri side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study*”¹ a încercat să investigheze siguranța și eficiența vaccinurilor Pfizer-BioNTech(BNT162b2) și Oxford-AstraZeneca(ChAdOx1 nCov-19) în rândul populației Marii Britanii.

La data de 5 mai 2021 aproximativ 30.4% din populația UE a primit prima doză a unui vaccin și aproximativ 11.3% au fost complet vaccinați.² Marea majoritate a vaccinurilor administrate în UE sunt Pfizer-BioNTech(BNT162b2) și Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) și anume acestea au demonstrat eficacitate și o siguranță excelentă în studiile de faza 3.

Introducere

Agenția de reglementare a medicamentelor și produselor medicale din Marea Britanie a eliberat autorizație de utilizare urgentă pentru 3 vaccinuri COVID-19: vaccinul de tip ARN mesager Pfizer-BioNTech (BNT162b2), vaccinul în baza unui vector viral Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) și vaccinul de tip ARN mesager Moderna (mRNA-1273). Primele două vaccinuri au fost distribuite pe teritoriul Marii Britanii începând cu 8 decembrie 2020 și, respectiv, 4 ianuarie 2021.³ La sfârșitul lunii decembrie 2020, în baza recomandărilor Comitetului Mixt pentru Vaccinare și Imunizare,⁴ guvernul Marii Britanii a decis să întârzie administrarea dozei cu numărul 2.

Studiile de faza 3 au raportat că la participanții studiului fără o infecție SARS-CoV-2 anterioară vaccinul BNT162b2 a dovedit o eficacitate de 52% la 12 zile după prima doză și de 95% - după cea de a doua doză, administrată la 3-4 săptămâni după prima⁵. Eficiența acestui vaccin pentru reducerea infectărilor, a cazurilor de formă severă a bolii, de spitalizare și moarte legate de boala COVID-19 a fost raportată pentru întreaga populație a Israelului,⁶ unde din revederea datelor colectate s-a dedus, că la 2 săptămâni după prima doză vaccinul este eficient în 90% de cazuri.⁷ Studiile asupra vaccinului ChAdOx1 nCov-19 au raportat că eficiența protectivă a acestuia împotriva bolii simptomatice a fost de 76% la 22-90 zile după cel puțin o singură doză standard.^{8 9 10}

¹ [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00224-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00224-3/fulltext)

² <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>

³ Public Health England COVID-19 vaccination programme. <https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme>
Date: Nov 27, 2020 Date accessed: February 18, 2021

⁴ Department of Health and Social Care Priority groups for coronavirus (COVID-19) vaccination: advice from the JCVI, 30 December 2020. https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-30-december-2020?utm_source=f1de4cd1-935e-4a5e-b539-3b37cd92e598 Date: Dec 30, 2020 Date accessed: February 18, 2021

⁵ Polack FP Thomas SJ Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615

⁶ Dagan N Barda N Kepten E et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021; (published online Feb 24.) <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>

⁷ Hunter PR Brainard J Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of “real-world” vaccination outcomes from Israel. *medRxiv.* 2021; (published online Feb 3.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250957>

⁸ Voysey M Clemens SAC Madhi SA 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. *Lancet.* 2021; 397: 99-111

⁹ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ 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. *Lancet.* 2021; 396: 1979-1993

¹⁰ Voysey M Clemens SAC Madhi SA 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: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021; 397: 881-891

Este necesară supravegherea întregii populații la această etapă de distribuire a vaccinurilor.¹¹ Platforma de analiză OpenSAFELY¹² a implementat un cadru de monitorizare a distribuirii și acoperirii cu vaccinuri în Marea Britanie prin urmărirea înregistrărilor. Autoritățile de Sănătate Publică din Marea Britanie au raportat date preliminare despre eficiența vaccinurilor în grupurile de populație vârstnică cu prioritate pentru vaccinare,¹³ iar un studiu observațional a investigat asocierea între distribuirea primei doze de vaccinuri și rata de admitere în spitale pentru boala COVID-19 în Scoția.¹⁴ Alte rapoarte, precum studiul SIREN¹⁵, vizează lucrătorii medicali și vor urmări la modul direct dosarele medicale pentru a analiza eficiența și siguranța în timp real a diferitor faze de distribuire a vaccinurilor. Însă toate aceste studii necesită timp pentru a emite rezultate și concluzii. Datele raportate în timp real de utilizatorii aplicațiilor mobile sunt o metodă mai rapidă de a analiza siguranța și eficiența vaccinurilor COVID-19.

Studiul curent a utilizat datele parvenite de la 627 383 persoane ce au administrat vaccinul BNT162b2 sau ChAdOx1 nCov-19 în intervalul decembrie 2020 - martie 2021 și care au raportat simptomele în timp real prin aplicația mobilă COVID Symptom Study.¹⁶ Un subgrup de utilizatori ai aplicației mobile a raportat faptul că ar fi fost testați cu PCR sau cu un test de diagnostic rapid.

Rezultate

Vârsta medie a persoanelor vaccinate care au utilizat aplicația a fost mai mare decât cea a populației generale (40,3 ani)¹⁷, dar mai mică comparativ cu populațiile din alte studii de eficiență a vaccinurilor COVID-19 în Marea Britanie,^{18 19} în general datorită proporției mici de lucrători medicali printre participanții la studiul cu aplicația mobilă. Populația studiului curent a fost și mult mai în vârstă decât populațiile din studiile de faza 3.^{20 21 22} S-a observat că

¹¹ Public Health England COVID-19: vaccine surveillance strategy. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-surveillance-strategy> Date: Jan 11, 2021 Date accessed: March 17, 2021

¹² MacKenna B Curtis HJ et al. The OpenSAFELY Collaborative Trends, regional variation, and clinical characteristics of COVID-19 vaccine recipients: a retrospective cohort study in 23.4 million patients using OpenSAFELY. *medRxiv*. 2021; (published online Jan 26.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.21250356>

¹³ Lopez Bernal J Andrews N Gower C et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021; (published online March 2.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>

¹⁴ Vasileiou E Simpson CR Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021; (published online April 23.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)

¹⁵ Hall VJ Foulkes S Saei A et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021; (published online April 23.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)

¹⁶ Menni C Valdes AM Freidin MB et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26: 1037-1040

¹⁷ Wise J COVID-19: people who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *BMJ*. 2021; 372: n308

¹⁸ Lopez Bernal J Andrews N Gower C et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021; (published online March 2.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>

¹⁹ Vasileiou E Simpson CR Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021; (published online April 23.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)

²⁰ Polack FP Thomas SJ Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2603-2615

²¹ Voysey M Clemens SAC Madhi SA 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. *Lancet*. 2021; 397: 99-111

²² Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ 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. *Lancet*. 2021; 396: 1979-1993

reacțiile adverse sistemice, inclusiv durerile de cap și oboseala au afectat mai puțin de 1 din 4 persoane și au fost mai puțin prezente în populația cercetată decât se aștepta un urma testelor clinice. De exemplu, în studiile clinice de faza 3 asupra vaccinului BNT162b2²³, cele mai comune reacții adverse după prima doză de vaccin a fost durerea la locul injectării (71-83%), oboseala (34-47%) și durerile de cap (25-42%). Însă, în urma analizei populaționale curente, s-a observat că mai puțin de 30% din utilizatori au invocat dureri la locul injectării și mai puțin de 25% au semnalat oboseală și dureri de cap după prima doză de vaccin. Fenomenele adverse au fost mult mai prezente la femei decât la bărbați, la persoanele de sub 55 de ani decât la populația cu vârste de peste 55 de ani. După a doua doză, în comparație cu prima doză a vaccinului, reacțiile adverse raportate au fost de frecvență mult mai joasă decât cea așteptată conform literaturii de domeniu. De exemplu, deși 51-59% din participanți au raportat semne de fatigabilitate după a doua doză a vaccinului BNT162b2 în cadrul testelor clinice de faza 3²⁴, același semn a fost invocat după a doua doză de mai puțin de 15% din participanții studiului prin aplicația mobilă. În plus, studiul curent oferă dovezi din partea comunității care confirmă rapoartele inițiale despre incidența mai înaltă a fenomenelor adverse la populația tânără în comparație cu persoanele mai în vârstă.^{25 26}

Au fost mai reduse decât cele prognozate și ratele de reacții adverse semnalate după vaccinarea cu ChAdOx1 nCov-19.²⁷ Testele clinice de faza 2 și 3 ale vaccinului ChAdOx1 nCov-19²⁸ au raportat efecte adverse sistemice la 88% din participanții cu vârste între 18 și 55 de ani care au primit prima doză a vaccinului, în timp ce studiul curent a constatat o rată de 33,7% după prima doză a vaccinului în populația generală și de 46,9% - la persoanele de vârstă 18-55 de ani. Persoanele vaccinate cu ChAdOx1 nCov-19 au fost mult mai expuse să dezvolte reacții adverse sistemice în comparație cu persoanele vaccinate cu BNT162b2, în schimb 89% din respondenții aplicației mobile care raportase cel puțin un singur fenomen advers sistemic ca urmare a vaccinării cu ChAdOx1 nCov-19 nu au mai semnalat alte efecte adverse după 3 zile, iar la 1 săptămână după vaccinare 98,3% nu au raportat nici un fenomen advers.

În cazul ambelor vaccinuri persoanele cu dovezi ale infectării anterioare cu SARS-CoV-2 sunt mai predispuse să dezvolte reacții adverse decât persoanele care nu au fost infectate. Este posibil, deși rămâne a fi testat, ca această reactogenitate să fie urmarea imunogenității deținute. Anterior s-a demonstrat că vaccinurile conferă o imunogenitate crescută persoanelor care au suferit o infecție anterioară și că aceste persoane au și un titru mai mare de anticorpi decât cele neinfectate anterior.^{29 30 31}

²³ Polack FP Thomas SJ Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615

²⁴ Polack FP Thomas SJ Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615

²⁵ Polack FP Thomas SJ Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615

²⁶ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ 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. *Lancet.* 2021; 396: 1979-1993

²⁷ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ 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. *Lancet.* 2021; 396: 1979-1993

²⁸ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ 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. *Lancet.* 2021; 396: 1979-1993

²⁹ Krammer F Srivastava K Simon V Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv.* 2021; (published online Feb 1.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>

³⁰ Wise J COVID-19: people who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *BMJ.* 2021; 372: n308

³¹ Manisty C Otter AD Treibel TA et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021; 397: 1057-1058

La toate persoanele vaccinate, în comparație cu grupul de nevaccinați, s-a observat diminuarea riscului de infectare: la 21-44 zile după vaccinare riscul de reinfectare a fost de -69% pentru BNT162b2 și de -60% pentru ChAdOx1 nCov-19. Reducerea riscului de infecție a fost mai puțin elocvent la persoanele cu vârste de peste 55 de ani în comparație cu persoanele mai tinere, ca de asemenea și la persoanele cu una sau mai multe co-morbidități în comparație cu persoanele fără asociații morbide dar și la persoanele cu indicele masei corporale (IMC) de $30\text{kg}/\text{m}^2$ sau peste în comparație cu persoanele ce au IMC $<30\text{kg}/\text{m}^2$. O publicație bazată pe datele preliminare din Israel sugera faptul cum că o singură doză a vaccinului BNT162b2 ar putea să nu ofere destulă protecție³², însă o reanaliză asupra acestor date a consemnat că la 14 zile după vaccinare o singură doză a manifestat eficiență de 90%.³³ Deși datele colectate prin aplicația mobilă sunt de natură observațională și deci nu permit un comentariu direct asupra eficienței vaccinurilor, scăderea ratei de infectare observată pe parcurs pare să fie în concordanță cu eficacitatea raportată în timpul testelor clinice de faza 3 pentru BNT162b2 și vine în susținerea deciziei guvernului Marii Britanii de a întârzia administrarea dozei 2 până la 12 săptămâni pentru a obține un număr maxim de persoane care să primească cel puțin o doză.

În **concluzie** se poate afirma, că efectele adverse pe termen scurt după ambele vaccinuri sunt de frecvență moderată, ușoare și durează puțin timp. Reacțiile adverse se atestă mai frecvent la persoanele tinere, la femei și la persoanele care au suportat deja boala COVID-19. Simptomele de post-vaccinare (sistemice și locale) durează 1-2 zile după injectare. Datele acumulate pot fi utilizate pentru a informa populația despre probabilitatea efectelor adverse în funcție de vârstă, sex și tipul de vaccin administrat. În plus la cele expuse, datele studiului curent confirmă rezultatele studiilor randomizate comunitare de control, care au raportat reducerea ratei de infectare la 12 zile după vaccinare și despre o protecție substanțială conferită de vaccin după 3 săptămâni.

³² Chodick G, Tene L, Patalon T et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13–24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv*. 2021; (published online Jan 29.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250612>

³³ Hunter PR, Brainard J. Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of “real-world” vaccination outcomes from Israel. *medRxiv*. 2021; (published online Feb 3.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250957>

