

Estratègia de vacunació enfront la COVID a Catalunya

- Proposta d'allargar interval entre dosis en situació de lliurament insuficient de vacunes -

Document elaborat pel Grup de Seguiment de la Vacunació enfront la COVID-19 a Catalunya:

Alex Arenas. Catedràtic del Departament de Ciències de la Computació i Matemàtiques, Director Càtedra Ciència i Humanisme, Director Alephsys Lab, URV. Complexity Science Hub External faculty, Vienna.

Julià Blanco. Senior Researcher, IrsiCaixa/IGTP, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Professor associat UVIC-UCC, Vic.

Joan Lluís Bosch Bella. Diplomant en Infermeria. Centre d'Atenció Primària (CAP) Serraparera, Institut Català de la Salut, Barcelona.

Magda Campins Martí. Cap del Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Montserrat Canals Colet. Responsable SEGIV Camp de Tarragona - Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut

Gloria Cereza Garcia. Especialista en Farmacologia Clínica. Responsable del Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Fundació Institut Català de Farmacologia.

Pepi Estany Almirall. Directora ABS Artesa de Segre. Referent de vacunes Àmbit Lleida, Pirineu i Aran. Grup de vacunes AIFICC. Membre Consell Assessor de vacunacions.

Dolors Heras i Fortuny. Infermera de primària. Grup de vacunes de l'AIFICC. Coordinadora Equip Vacunació COVID EM45. Cap Rambla. Terrassa

Francesc Xavier Jiménez Moreno. Coordinador d'Hospitalització a Domicili (HAD). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Esther Limón Ramírez. Especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Membre de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Elisabeth Martin Gracia. Directora de SAP Muntanya. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Angel Plans Cañamares. Cap del Servei de Prevenció de Riscos Laborals. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Daniel Prieto Alambra. Professor of Pharmaco- and Device Epidemiology. Centre for Statistics in Medicine, NDORMS, University of Oxford

Purificación Robles. Especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Coordinadora del Grup de Vacunes i Profilaxi de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Begoña Román Maestre. Professora d'Ètica Facultat de Filosofia (Universitat de Barcelona). Presidenta del Comitè d'Ètica dels Serveis Socials de Catalunya i vocal del Comitè de Bioètica de Catalunya.

Silvia de SanJosé. Senior Consultant National Cancer Institute, US, Affiliate Professor Washington University.

Antoni Trilla Garcia. Cap de Servei de Medicina Preventiva. Hospital Clinic - Universitat de Barcelona – ISGlobal. Barcelona.

Alba Vilajeliu Balagué. Especialista en Medicina Preventiva i Epidemiologia. Consultora en Salut Global, Washington DC, Estats Units.

Aquest document ha estat revisat i avalat pels Membres del Grup Col.laboratiu Multidisciplinari per el Seguiment Científic de la COVID-19 (GCMSC) de ISGlobal i del CoMB:

Julià Blanco*

Adelaida Sarukhan. ISGlobal, Barcelona; Juana Diez. Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

Quique Bassat. ICREA Research Professor, ISGlobal, Barcelona

Magda Campins*

Robert Guerri. Servei de Malalties Infeccioses, Hospital del Mar, Barcelona

Carles Brotons. CAP Sardenya, Barcelona

Mireia Sans. EAP Capse, Barcelona

Josep M Miró. Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona

Silvia de SanJosé*

Amb el suport addicional de **Antoni Plasència** i **Josep M Antó**.

La campanya de vacunació enfront la COVID-19 a Catalunya i a Europa en general s'està veient limitada pel lent lliurament de dosis de les vacunes aprovades (Pfizer/Bionthec, Moderna, Astra-Zeneca i Janssen), així com per les restriccions al nostre país de la vacuna d'Astra Zeneca a les persones menors de 60 anys i majors de 70. Aquest fet condiona que l'impacte esperat de la vacunació al nostre país sigui encara molt baix, excepte a les residències geriàtriques, on s'ha observat una reducció d'hospitalitzacions i de mortalitat superior al 95% en poques setmanes i en professionals sanitaris. Davant d'aquesta situació, amb xifres d'incidència de COVID-19 i nivells d'ocupació de les UCIs alts a la majoria de CC.AA. es indispensable plantejar un canvi d'estratègia vacunal.

Amb l'objectiu de progressar de forma més ràpida en la vacunació de la població més vulnerable i amb major risc de complicacions i hospitalitzacions per la COVID-19, com són les persones més grans de 60 anys, es valora la possibilitat d'allargar l'interval entre dosis establerts en les fitxes tècniques de les vacunes d'ARN missatger (ARNm), un fet que permetria augmentar el nombre de primeres dosis i protegir un major percentatge de persones de risc, i per tant reduir de manera més ràpida el nombre d'hospitalitzacions i morts. L'impacte positiu en salut pública i en la dinamització de l'economia són les principals forteses d'aquesta intervenció que ja ha estat adoptada per alguns països:

- Irlanda (vacuna Pfizer: 0-4 setmanes) <https://www.hse.ie> > eng > immunisation > hcpinfo)
- Dinamarca, França, Alemanya, Itàlia (vacunes Pfizer i Moderna: 0-6 setmanes)
- UK, Finlàndia (vacunes Pfizer i Moderna: 0-12 setmanes)
- Canadà (vacunes Pfizer i Moderna: 0-16 setmanes)

En el nostre país, la situació de la vacunació a Catalunya a data de 30/4/2021 és la següent

Grup	1ª dosi	2ª dosi	PAUTA COMPLETA
(1A) Persones institucionalitzades	95,1	93,4	93,5
(1B) Personal de residències	82,1	76,4	77,9
(2/3A) Personal d'Atenció Primària i Hospitalària	85,6	77,4	80
(3B/3C) Altre personal de l'àmbit sanitari i sociosanitari	61,2	8,6	11,2
(4) Persones amb gran dependència	86,5	81,2	81,7
(5A) Persones de 80 anys o més	91	84	84,1
(5B) Persones de 70 a 79 anys	61,7	15,6	17,7
(5C) Persones de 66 a 69 anys	54,7	4	4,3
(6) Treballadors essencials	65,4	1,3	2,6
(8) Persones de 60 a 65 anys	59,7	4,8	6
Total >=16 anys	28,1	12,3	12,8
Total	23,9	10,5	10,9

Tenint en compte que la franja de 60 a 69 anys concentra les vacunes d'Astra-Zeneca amb interval de 12 setmanes entre dosis, la principal població diana per l'allargament de dosi serien els menors de 60 anys.

El principal paràmetre per definir l'escenari temporal d'aquesta intervenció serà el percentatge de població que hagi rebut una primera dosi. En aquest moment, aquest paràmetre assoleix valors de 58,1% i 51,2% a Israel i UK, respectivament, on han demostrat una clara reducció d'incidència d'hospitalitzacions i morts per COVID-19. Altres països amb nivells menors (US amb un 43.6%) confirmen aquesta tendència. Per tant un escenari raonable seria arribar a un 50% de població protegida amb al menys una sola dosi. Aquest escenari pot ser modulad per la disponibilitat de vacunes i la situació epidemiològica.

Evidència científica disponible

1. Dades d'eficàcia:

Els 2 assajos clínics disponibles realitzats amb les vacunes d'ARMm (Pfizer/BioNTech i Moderna) indiquen que l'eficàcia de la vacuna enfront la malaltia simptomàtica s'observa a partir dels 12-14 dies de l'administració de la primera dosi. Si s'exclouen els primers 14 dies post-vacunació, quan encara no es esperable que s'hagi generat una resposta immune adequada, les dues vacunes mostren una eficàcia del 92% fins el moment de l'administració de la segona dosi (19-42 dies) (93% de vacunats amb Pfizer van rebre la 2ª dosi entre 19-23 dies) (98% dels vacunats amb Moderna van rebre la 2ª dosi entre 25-35 dies) (Polack FP. NEJM 2020) (Baden LR. NEJM 2020).

2. Dades d'efectivitat/impacte poblacional:

Regne Unit: Des de l'inici del programa de vacunació, la pauta adoptada ha estat de 2 dosis amb un interval de 12 setmanes, tant per la vacuna de Pfizer-BioNTech com la d'Astra Zeneca. Public Health England va publicar el 22 de febrer les dades d'efectivitat del programa de vacunació en població major de 70 anys. Estimen una efectivitat del 57% (IC95%: 48-63) per la prevenció de casos simptomàtics a partir dels 28 dies de l'administració d'1 dosi de vacuna de Pfizer-BioNTech en persones mes grans de 80 anys, amb una disminució de mes del 50% de la probabilitat d'hospitalització i mort. (PHE monitoring of the early impact and effectiveness of COVID-19 vaccination in England).

Un estudi de casos i controls en persones de 70 o mes anys, mostra una efectivitat d'una dosi de vacuna de Pfizer del 62% enfront la infecció simptomàtica a partir del dia 42, i de mes del 80% per la prevenció d'hospitalitzacions i mort. Un altre estudi de casos i controls realitzat amb adults > 80 anys hospitalitzats per COVID-19 o altres infeccions respiratòries indica una efectivitat per la prevenció d'hospitalitzacions del 71,4% (IC95%: 46-90) entre els dies 34 i 80 amb la primera dosi de la vacuna de Pfizer-BioNTech. (Hyams C. Lancet 2021).

A Escòcia, l'anàlisi de les dades després de l'administració d'1 dosi a més de 5 milions de persones mostra una efectivitat del 85% (IC95%: 76-91) per la prevenció d'hospitalitzacions als 28-34 dies de la vacunació amb Pfizer-BioNTech i del 94% (IC95: 73-99) amb Astra Zeneca. No s'han observat diferències significatives en aquestes dades d'efectivitat en majors de 80 anys (81%; IC95%: 65-90). (Vasileiou E. Lancet 2021).

Un estudi de cohorts prospectiu, realitzat en sanitaris vacunats amb Pfizer-BioNTech, ha mostrat una efectivitat per la prevenció de la infecció del 72% (IC95%: 58-86) als 21 dies de l'administració de la 1ª dosi i del 86% (IC95%: 76-97) als 7 dies de la 2ª dosi (Hall VJ. SIREN Study).

La vacunació amb 1 dosi de vacuna de Pfizer o d'Astra Zeneca ha mostrat també una reducció del risc de transmissió de la infecció en contactes domiciliaris de fins un 50% quan el cas index es una persona vacunada només amb la primera dosi (Public Health England. A: <https://www.gov.uk/government/news/one-dose-of-covid-19-vaccine-can-cut-household-transmission-by-up-to-half>)

Israel: Les dades de quasi 600.000 persones vacunades amb la vacuna de Pfizer-BioNTech entre el 20 de desembre de 2020 i el 1 de febrer de 2021 mostren entre els 14 i 20 dies de l'administració de la primera dosi una efectivitat del 46% enfront la infecció, un 57% enfront la COVID simptomàtica, 74% enfront les hospitalitzacions, 62% enfront la malaltia greu i 72% enfront la mort. No es van observar diferències significatives en l'efectivitat segons edat (de 16 a 70 anys) (Dagan N. NEJM 2021).

Un estudi de cohorts retrospectiu realitzat amb sanitaris en aquest mateix país, indica una reducció del 75% de casos d'infecció i del 85% (IC95%: 71-92) de casos simptomàtics als 15-28 dies d'haver rebut la primera dosi (Amit Sh. Lancet 2021).

Canadà: Dades preliminars de l'impacte de la vacunació amb la primera dosi de vacuna de Pfizer en residències geriàtriques i professionals sanitaris mostren una reducció del 80% del risc de COVID-19 fins el dia 41 (BC Centre for Disease Control. <http://www.bccdc.ca/about/news-stories/news-releases/2021/early-findings-show-the-first-vaccine-dose-reduced-the-risk-of-covid-19-by-80-per-cent-or-more>). Un estudi similar

realitzat a Quebec, indica una efectivitat del 79,6% a partir de 14 dies de l'administració de la primera dosi (*Institut National de Santé Publique de Quebec. [Données préliminaires sur l'efficacité vaccinale et avis complémentaire sur la stratégie de vaccination contre la COVID-19 au Québec en contexte de pénurie \(inspq.qc.ca\)](https://www.inspq.qc.ca)*)

Estats Units: En un estudi realitzat pel CDC que inclou dades de 24 hospitals de 14 estats, l'efectivitat de la primera dosi de vacuna de Pfizer o de Moderna per reduir el risc d'hospitalitzacions per COVID-19 en persones >64 anys es del 64% (IC95%: 28-82), i augmenta fins el 94% (IC95%:49-99) amb la pauta completa de 2 dosis. (CDC. A: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm>)

3. Models matemàtics:

- Modelling COVID in Spain (Informe Ministerio Asuntos Exteriores, España Global) (Alex Arenas i Benjamin Steininger). Es van calcular 3 escenaris basats en 3 intervencions: 1. Vacunació (assumint 90% eficàcia vacunal; vacunació 10% població > 80 a.; vacunació 80% població > 80 a.; vacunació 50% població > 70 a.); 2. Disponibilitat de fàrmacs i 3. Cribratge amb TAR. El programa de vacunació pot reduir un 50% la mortalitat en 3 setmanes prioritzant els grups de major risc i si es potencia amb l'aplicació de cribratge amb TAR. El model no contempla la possible aparició de variants amb escapament vacunal ni les reinfeccions.
- Saad-Roy ChM. Science 2021. Es modelitzen 3 escenaris segons eficàcia baixa, moderada o alta d'1 dosi de la vacuna i un 2% de vacunació de la població cada setmana. El impacte a curt termini es beneficiós, mantenint la prioritització de més a menys risc i amb eficàcia de la vacuna del 89%. A les 12 setmanes no hi ha dades d'escapament de virus, ni de reinfeccions a 6 mesos, però això pot dependre del nivell de resposta immune generat per cada tipus de vacuna. El model projectat no té en consideració la possible aparició de variants amb escapament vacunal ni les reinfeccions.
- Maier BF et al. PrePrint, 2021. Es modelitzen 3 escenaris: vacunació segons fitxa tècnica (0-21 dies), allargar interval fins 42 dies, allargar interval fins 12 setmanes. Dinàmica susceptibilitat i infecció Israel i Alemanya. L'impacte d'estendre el interval fins a 12 setmanes es molt important, tant en nombre de morts evitades com de casos simptomàtics. El model no te en consideració la possible aparició de variants amb escapament vacunal ni les reinfeccions.
- Martí-Català et al. PrePrint, 2021. Model basat en agents que inclou paràmetres sobretot de la vacuna d'Astra Zeneca. L'efectivitat d'1 dosi de la vacuna de Pfizer utilitzada en el model es del 52%. La simulació mostra beneficis en reducció d'hospitalitzacions i mortalitat comparat amb la no vacunació, però no s'observen diferències importants entre l'impacte de pauta de 21 dies i de 12 setmanes. El model no te en consideració la possible aparició de variants amb escapament vacunal ni les reinfeccions.

Limitacions o possibles riscos:

L'estratègia d'allargar intervals de dosis més enllà dels recomanats a la fitxa tècnica no està exempta de possibles riscos, principalment associats amb una evidència científica encara limitada i amb l'assoliment de nivells d'immunitat individual subòptims, que potencialment podrien potenciar un escapament viral i generar noves variants.

En aquests moments, no hi ha evidència d'aparició de variants virals en pacients amb una sola dosi de vacuna, però l'absència d'evidència no és evidència d'absència. Tampoc hi ha evidència de que els nivells d'immunitat assolits amb una dosi estiguin per sota d'un llindar mínim de protecció.

La informació existent sobre la sensibilitat de les diferents variants a la neutralització per anticossos indica que les variants P.1 i B.1.351 (Br i SA, respectivament) presenten certa resistència als anticossos induïts per vacunació, mentre que la variant B.1.1.7 (UK) té una resistència molt menor (*Wuet al. NEJM, 2021*). Aquest fet suggereix que els nivells d'immunitat individual poden ser subòptims, però encara eficaços enfront les variants de circulació majoritària ara mateix al nostre país (B.1.1.7). Les dades d'efectivitat clínica a la Gran Bretanya esmentades anteriorment, avalen aquest concepte.

Aquesta manca d'informació ha generat una activa discussió sobre l'impacte d'aquesta estratègia en l'evolució viral, amb punts de vista contraposats que adverteixen del perill o que fins i tot suggereixen un impacte beneficiós (*Bieniasz P. Doi: 10.1093/cid/ciab070*) (*Cobey et al. Doi: 10.1038/s41577-021-00544-9*).

Donat els potencials beneficis, l'estratègia d'allargar intervals entre dosis, hauria de mitigar els potencials riscos. Entre les estratègies de mitigació destaquen:

- Allargar interval de segones dosis, però no en grups de més vulnerabilitat, definits per edat >80 i per condicions de risc definides a la Estratègia de vacunació front la COVID-19 a Espanya (*Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19 y Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones*).
- Davant de la situació de crisi: continuar revisant l'evidència que tenim amb el màxim raonament científic per buscar el màxim benefici i els menors riscos associats, i la màxima informació per donar suport a futures accions.
- L'evidència la tenim en els intervals prefixats pel disseny dels estudis de fase III. Això no exclou que intervals més llargs no funcionin, ja que les dades dels estudis d'efectivitat en països on s'ha aplicat aquesta estratègia mostren resultats favorables. S'ha d'aprofitar el canvi d'estratègia per generar informació clínica rellevant sobre immunogenicitat i eficàcia, així com per definir potencials llindars de protecció.
- En aquest sentit, l'estratègia d'allargar segones dosis requereix monitoratge de la eficàcia, acompanyat d'anàlisi d'anticossos en una mostra representativa de la població vacunada i el seguiment molecular de seqüències virals a nivell poblacional.
- Cal insistir en la necessitat de mantenir estrictament les mesures de protecció física (mascareta, distància, higiene de mans) a nivell individual fins haver rebut la segona dosi.

Propostes del grup de treball:

1. Mantenir interval establert en fitxa tècnica (21 dies vacuna Pfizer i 28 dies vacuna Moderna) pels grups de major risc: persones \geq 60 anys, immunodeprimits i altres patologies definides a l'estratègia de vacunació.
2. Allargar interval fins a un màxim de 12 setmanes per a la resta de població amb les vacunes d'ARNm.
3. Mantenir interval de 12 setmanes amb la vacuna d'Astra Zeneca

Conclusions

- L'estratègia d'allargar l'interval entre dosis en les vacunes d'ARNm ha demostrat ser efectiva en els països on s'ha implementat
- Els possibles riscos d'aquesta estratègia són mitigables
- La implementació de l'estratègia al nostre país és una oportunitat d'incidir més eficaçment en l'evolució de la pandèmia i de generar informació immunològica-clínica-epidemiològica altament rellevant per optimitzar les actuals campanyes de vacunació i el seu seguiment.

Barcelona, 2 de maig de 2021