

# Souběžné podání sezónní inaktivované vakcíny proti chřipce a vakcíny proti COVID-19

Prozatímní pokyny

21. října 2021



## Základní informace

Tyto prozatímní pokyny byly vypracovány na základě doporučení vydaného Strategickou poradní skupinou odborníků (SAGE) pro očkování na setkání dne 7. října 2021 (1).

Prohlášení o střetu zájmů byla shromážděna od všech externích přispěvatelů, posouzena z hlediska střetu zájmů a přijata příslušná opatření. Souhrny vykazovaných střetů zájmů jsou k dispozici na webových stránkách [SAGE meeting](#) a [SAGE Working Group](#).

Tyto pokyny jsou založeny na důkazech, které byly skupině SAGE představeny dne 7. října 2021 a jsou uvedeny v tomto dokumentu.

Veškeré odkazované dokumenty jsou dostupné na webové stránce SAGE COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

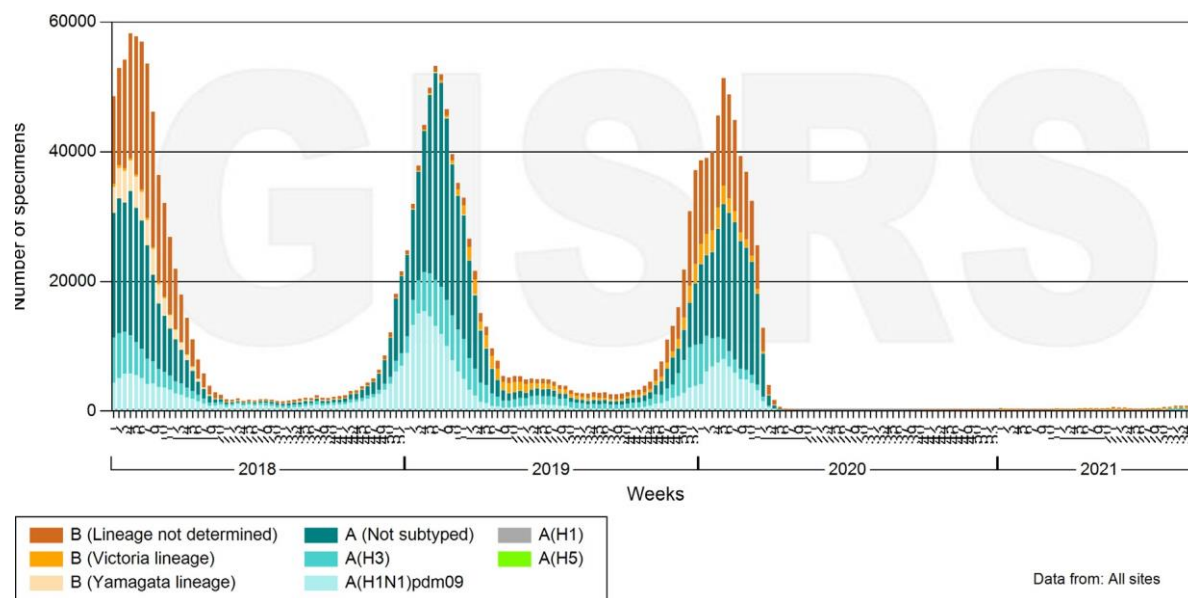
## Metody

Skupina SAGE uplatňuje principy medicíny založené na důkazech a pro vydání a aktualizaci doporučení zavedla detailní metodologický postup. Podrobný popis metodologických postupů lze nalézt v pokynech SAGE pro vypracování doporučení souvisejících s vakcínou, která jsou založena na důkazech (2). Pro určení relevantních randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnocení se využívá stále probíhající systematické přezkoumání důkazů týkajících se vakcín proti COVID-19 za podpory organizací WHO a Cochrane. Průběžné mapování a syntézu důkazů lze nalézt na webové stránce COVID-NMA: <https://covid-nma.com/>.

## Současný stav

Od té doby, kdy bylo v lednu 2020 propuknutí COVID-19 prohlášeno za ohrožení veřejného zdraví s mezinárodním dosahem, se virus šířil po celém světě s obrovským dopadem na zdraví a kvalitu života jednotlivců i celých populací a s velkým narušením různých sektorů společnosti a ekonomiky. Pro potlačení přenosu COVID-19 země zavedly širokou škálu opatření týkajících se veřejného zdraví a sociálních otázek, jako je bezpečná vzdálenost a používání ochrany obličeje.

Jak je znázorněno na obrázku 1, globální detekce viru chřipky, která je založena na údajích virologického sledování systému GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System), v průběhu pandemie COVID-19 drasticky klesla, což je pravděpodobně způsobeno zavedením opatření týkajících se předcházení a omezení šíření COVID-19. Tento pokles není vedlejším efektem oslabených nebo chybějících systémů sledování, jelikož sledování chřipky bylo v průběhu pandemie COVID-19 zachováno, nebo obnoveno.

**Obrázek 1. Globální cirkulace virů chřipky, 2018-2021 (počet vzorků, které byly pozitivní na chřipku podle subtypů).**

Zdroj údajů: FluNet ([www.who.int/tools/flunet](http://www.who.int/tools/flunet)), GISRS

Chřipková sezóna 2021-22 se blíží a potenciální souběžná cirkulace COVID-19 a chřipky může způsobit další zátěž na zdravotnické systémy, zejména ve chvíli, kdy jsou zrušena opatření v oblasti veřejného zdraví a sociálních otázek. Dále také stále není zřejmé, jak potenciálně snížená imunita populace, vyplývající z nedostatku expozice viru chřipky v letech 2020 a 2021, ovlivní výskyt chřipky v tomto a následujícím období.

### Aspekty souběžného podání

Vakcinační programy proti COVID-19 a sezónní chřipce jsou v současné době v mnoha zemích implementovány paralelně. Podání obou vakcín během stejné návštěvy by mělo několik výhod. Na úrovni jednotlivce by se snížil počet potřebných návštěv zdravotní péče a poskytla by se včasná ochrana proti oběma onemocněním; tyto jednotlivé přínosy mohou povzbudit vyšší příjem obou vakcín. Na úrovni programu a zdravotnických systémů by souběžné podání mohlo usnadnit implementaci obou vakcinačních programů a snížit celkovou zátěž na zdravotnické služby.

Až donedávna nebyly k dispozici žádné důkazy týkající se souběžného podání COVID-19 vakcín uvedených na seznamu pro nouzové použití WHO (EUL) s jinými vakcínami; WHO tedy zpočátku doporučovala interval 14 dní mezi podáváním COVID-19 vakcín a jakékoli další vakcíny.

Omezené důkazy nyní naznačují, že souběžné podání COVID-19 vakcín s inaktivovanými vakcínami je přijatelné z hlediska imunogenity a reaktogenity. Nicméně vznikají obavy, které se týkají především možnosti zvýšené reaktogenity vakcín proti COVID-19 a proti chřipce a jejich podání během jedné návštěvy, poněvadž některé vakcinační produkty proti COVID-19 již reaktogenitu prokázaly i při samostatném podání.

Nyní se objevily údaje týkající se souběžného podání vakcín proti chřipce a proti COVID-19. Ve světle těchto údajů se otázkou souběžného podávání znovu zabývala skupina SAGE na svém plenárním zasedání v říjnu 2021 (1).

### Důkazy

V současné době jsou k dispozici dvě publikace v recenzním řízení, které se týkají souběžného podání dvou EUL COVID-19 vakcín (3) a k dnešnímu dni jedné vakcíny mimo EUL (4) spolu s určitými vakcínami proti sezónní chřipce. Tyto publikace ještě neprošly recenzním řízením, proto se neobjevilo žádné externí, nezávislé hodnocení potenciálních nedostatků v předpokladech, metodách a závěrech. Vzhledem k malému množství dostupných důkazů a obav týkajících se veřejného zdraví kvůli možnému opětovnému výskytu chřipky v následujících měsících, skupina SAGE považuje za důležité zohlednit veškeré dostupné údaje, včetně důkazů pro COVID-19 vakcíny, které (ještě) nezískaly EUL.

Studie ComFluCOV hodnotila bezpečnost vakcín a imunogenitu souběžného podání buďto vakcíny AstraZeneca ChAdOx1-S [rekombinantní], nebo vakcíny Pfizer/BioNTech BNT162b2 COVID-19 spolu s vakcínami proti sezónní chřipce (3).

Do tohoto multicentrického, randomizovaného, kontrolovaného klinického hodnocení fáze 4 bylo zařazeno 679 dobrovolníků ve věku od 18 let z Anglie a Walesu, kteří již obdrželi jednu dávku vakcíny ChAdOx1-S [rekombinantní], nebo BNT162b2. Celkem 340 účastníků bylo randomizováno do skupiny se souběžným podáním vakcíny proti chřipce a COVID-19 a 339 bylo randomizováno do skupiny s placebem a podáním COVID-19 vakcíny. Vakcína proti chřipce byla podána s druhou dávkou vakcíny proti COVID-19. Účastníci ve věku od 65 let obdrželi adjuvantní trivalentní vakcínu proti chřipce (aTIV), zatímco

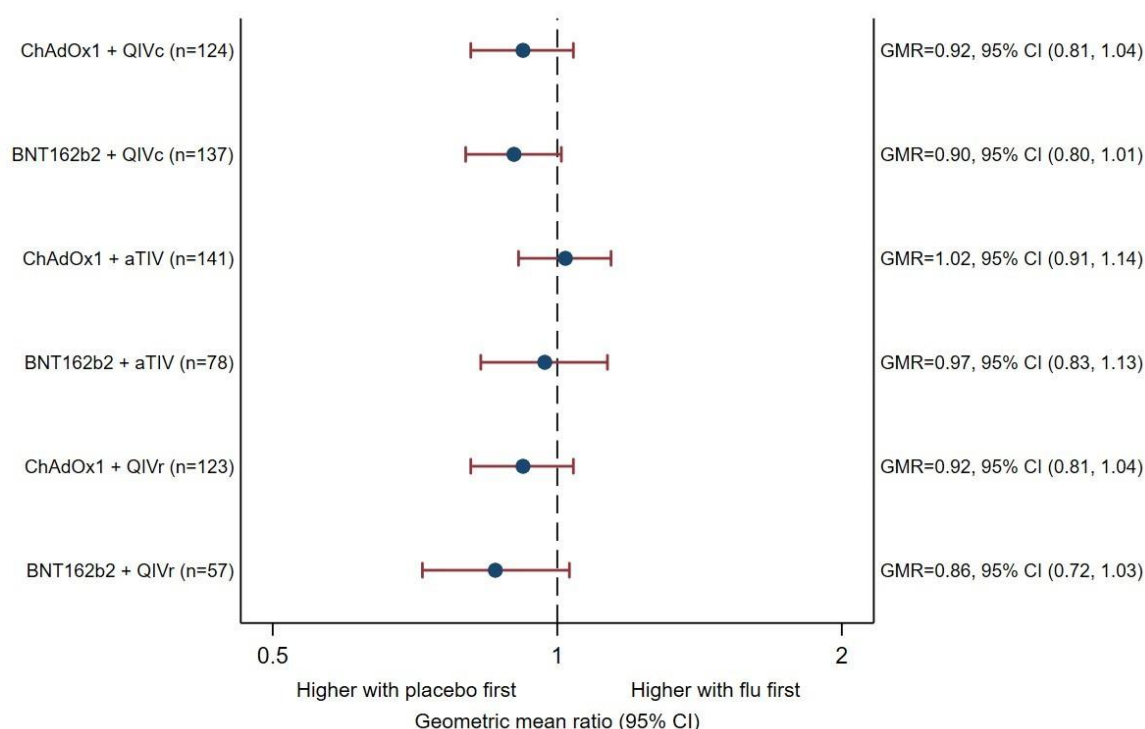
účastníci pod 65 let obdrželi buďto kvadrivalentní vakcínu proti chřipce připravovanou na buněčných kulturách (QIVc), nebo rekombinantní kvadrivalentní vakcínu proti chřipce (QIVr).

Celkem u 651/679 (96 %) účastníků mohla být určena jedna nebo více požadovaných systémových reakcí. 254 z 330 (77,0 %) účastníků randomizovaných do skupiny se souběžnými vakcínami proti COVID-19 a chřipce vykazovalo jednu nebo více požadovaných systémových reakcí v sedmi dnech po očkování, ve srovnání s 239 z 321 (74,5 %) účastníků randomizovaných do skupiny se samotnou COVID-19 vakcínou. Reakce byly ve všech skupinách mírné nebo střední intenzity.

Primárním sledovaným ukazatelem byla jedna nebo více požadovaných systémových reakcí zaznamenaných účastníky v sedmi dnech po prvním zkoušeném očkování, rozdíl < 25 % se považuje za non-inferioritní. Bylo zjištěno, že souběžné podání dvou vakcín je non-inferioritní vzhledem k podání COVID-19 vakcíny samostatně ve čtyřech skupinách: ChAdOx1/QIVc, BNT162b2/QIVc, BNT162b2/aTIV a ChAdOx1/QIVr; v dalších dvou skupinách ChAdOx1/aTIV a BNT162b2/QIVr, horní mez 95 % intervalu spolehlivosti (CI) velmi mírně překročila 25% hranici non-inferiority (ChAdOx1/aTIV: 10,3 % (-5,44 %, 26,0 %) a BNT162b2/QIVr: 6,75 % (-11,8 %, 25,3 %)).

Průměrné geometrické titry (GMT) Anti-S IgG měřené 21 dní po obdržení buďto ChAdOx1, nebo BNT162b2, byly podobné u těch, kdo obdrželi souběžné očkování nebo COVID-19 vakcínu samostatně ve všech skupinách (obrázek 2).

**Obrázek 2. Anti-S IgG poměry GMT mezi účastníky, kterým byla podána vakcína proti COVID-19 spolu s vakcínou proti chřipce a bez ní.**



První návštěva (den 0): Placebo first = samostatná COVID-19 vakcína; Flu first = souběžná vakcína proti COVID-19 a chřipce. GMR = poměr geometrických průměrů. CI = interval spolehlivosti. Jedincům byla později v průběhu druhé návštěvy v den 21-28 poskytnuta COVID-19 vakcína, nebo placebo, v odpovídajícím pořadí.

Převzato od autorů Lazarus a kol. (3): Humorální odpověď (protilátky proti hemaglutininu) na všechny vakcíny proti chřipce byla podobná v rámci částí všech skupin, kromě skupiny BNT162b2/QIVr, kde byly GMT významně vyšší u tří kmenů při podání s COVID-19 vakcínou.

Toto klinické hodnocení prokázalo, že souběžné podání vakcíny proti chřipce a proti COVID-19 bylo přijatelné z hlediska reaktogenity a snášenlivosti. Nebyl zjištěn žádný důkaz negativní imunitní interference ani pro vakcínu proti COVID-19, ani proti chřipce.

Jako součást klinického hodnocení vakcíny Novavax NVX-CoV2373 COVID-19 fáze 3, dílčí studie hodnotila bezpečnost, imunogenitu a účinnost vakcíny NVX-CoV2373 podané souběžně s vakcínami proti sezónní chřipce (4). Účastníci byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s NVX-CoV2373 (n = 217) nebo s placebem (n = 214). Skupina se současným podáním obdržela licencovanou vakcínu proti chřipce vhodnou pro daný věk (QIVc pro osoby ve věku 18–64 let a aTIV pro osoby ve věku 65 let a více) spolu s dávkou 1 NVX-CoV2373. Reaktogenita byla hodnocena pomocí elektronického deníku po dobu 7 dní od očkování a u účastníků byly sledovány nežádoucí účinky (AE), AE spojeny s návštěvou lékařské péče (MAAE) a závažné AE (SAE).

Příhody reaktogenity byly častější ve skupině se souběžným podáním a zahrnovaly citlivost (70,1 % vs 57,6 %) nebo bolest (39,7 % vs 29,3 %) v místě vpichu, únavu (27,7 % vs 19,4 %) a bolest svalů (28,3 % vs 21,4 %). Poměry nežádáných AE, MAAE a SAE byly nízké a mezi dvěma skupinami podobné.

Souběžné podání nevedlo k žádné změně imunitní reakce na vakcínu proti chřipce, ale reakce protilátek na vakcínu NVX-CoV2373 byla snížena.

Účinnost vakcíny proti symptomatickému onemocnění COVID-19 (potvrzeno polymerázovou řetězovou reakcí) v dílčí studii byla 87,5 % (95 % CI: -0,2 %, 98,4 %), zatímco účinnost v hlavní studii byla 89,8 % (95 % CI: 79,7 %, 95,5 %).

Dosud nezveřejněné předběžné výsledky z klinického hodnocení (pre-print není k dispozici) (5) týkající se bezpečnosti a imunogenity souběžného podání vysoké dávky QIV s třetí dávkou vakcíny Moderna mRNA-1273 COVID-19 dospělým ve věku 65 let a více se zdají být povzbudivé, čekají na recenzní řízení a publikaci v lékařském časopise.

Skupina SAGE bere v úvahu omezení výše uvedených klinických hodnocení. Patří mezi ně mimo jiné publikace čekající na recenzní řízení, omezený počet hodnocených vakcín proti COVID-19 a proti chřipce, omezená velikost vzorku, omezení místa klinických hodnocení na určitou zeměpisnou polohu a etnickou homogenitu účastníků.

Závěrem lze uvést, že omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě naznačují přijatelnost souběžného podání druhé dávky (dvoudávkového schématu homologní COVID-19 vakcíny) vakcíny ChAdOx1-S/nCoV-19 [rekombinantní], nebo vakcíny BNT162b2COVID-19 spolu s inaktivovanou vakcínou proti chřipce (QIV připravovaná na buněčných liniích, rekombinantní QIV, nebo adjuvantní TIV (pro osoby ve věku 65 let a více)) (publikace se připravuje). Do 15. října 2021 nejsou dostupné žádné údaje týkající se souběžného podání s jakoukoli jinou COVID-19 vakcínou uvedenou v EUL WHO. Studie souběžného podání vakcíny NVX-CoV2373 COVID-19 a inaktivované vakcíny proti sezónní chřipce navíc prokázala bezpečnost a imunogenitu vakcín proti sezónní chřipce a bezpečnost a účinnost vakcíny NVX-CoV2373; ačkoli bylo zaznamenáno snížení protilátkové odpovědi na dávku 1 vakcíny NVX-CoV2373 (4).

## Doporučení

Kromě probíhající implementace očkování proti COVID-19 je důležité implementovat pevný program očkování proti chřipce. Vakcíny proti chřipce mohou být podávány v oddělených časových intervalech od vakcín proti COVID-19. Aby však bylo možné obě vakcíny lépe programovat a zvýšit jejich příjem, země mohou zvážit podání vakcíny proti COVID-19 a proti chřipce během stejné návštěvy. Ohledně souběžného podání vakcíny proti COVID-19 a proti chřipce existují jen omezené důkazy, avšak dostupné důkazy nezaznamenaly zvýšený výskyt nežádoucích příhod. WHO se proto domnívá, že je přijatelné souběžné podání inaktivované vakcíny proti sezónní chřipce a jakékoli dávky vakcíny proti COVID-19, vzhledem k tomu, že známé riziko závažného onemocnění u dospělých infikovaných virem chřipky nebo SARS-CoV-2 je významné. I když neexistuje žádná teoretická obava, WHO při podávání dvou vakcín během stejné návštěvy pro jejich aplikaci doporučuje kontralaterální končetinu, aby se minimalizovalo jakékoli vnímané riziko. Doporučuje se pokračovat ve sledování farmakovigilance souběžného podání dvou vakcín.

## Doporučení týkající se řešení současných nedostatků v oblasti poznatků skrze další výzkum

WHO doporučuje následující poregistrační monitorovací činnosti a výzkum.

Bylo by přínosné provést výzkum týkající se souběžného podání živých oslabených vakcín proti chřipce a vakcín proti COVID-19 a stejně tak získávat údaje o bezpečnosti, imunogenitě a účinnosti/efektivitě vakcín proti chřipce podávaných souběžně s první, druhou a případně třetí dávkou vakcíny proti COVID-19.

## Reference

1. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), October 2021. Geneva: World Health Organization;2021 ([www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_october\\_2021](http://www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021), accessed 04 October 2021).
2. Guidance for the development of evidence-based vaccination recommendations. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accessed 28 May 2021).
3. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L et al. The safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults: a phase IV, multicentre randomised controlled trial with blinding (ComFluCOV). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3931758>.
4. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines. medRxiv. 2021:2021.06.09.21258556. doi: 10.1101/2021.06.09.21258556.
5. Study of a Quadrivalent High-Dose Influenza Vaccine and a Moderna COVID-19 Vaccine Administered Either Concomitantly or Singly in Participants 65 Years of Age and Older Previously Vaccinated With a 2-dose Schedule of Moderna COVID-19 Vaccine. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04969276. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969276>, accessed 15 October 2021).

## Zdroj financování

Členové skupiny SAGE a pracovní skupiny SAGE za jakoukoli práci spojenou se skupinou SAGE nezískávají žádnou odměnu od Organizace. Sekretariát SAGE je financován ze základních příspěvků WHO.

## Poděkování

Tento dokument byl vypracován po konzultaci s:

Externí: Současní členové Strategické poradní skupiny odborníků ([SAGE](#)) na očkování a [Pracovní skupina SAGE zaměřující se na chřipku](#).

WHO: Melanie Marti, Martin Friede, Christopher Chadwick, Joachim Hombach, Annelies Wilder-Smith, Shalini Desai, Katherine O'Brien.

WHO i nadále pečlivě sleduje situaci a jakékoli změny, které mohou mít na tyto prozatímní pokyny vliv. Jestli dojde ke změně jakýchkoli faktorů, WHO vydá další aktualizaci. V opačném případě skončí platnost tohoto dokumentu s prozatímními pokyny po uplynutí 2 let od data jeho vydání.

© Světová zdravotnická organizace 2021. Některá práva vyhrazena. Tento dokument je k dispozici v rámci licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#). Referenční číslo WHO: WHO/2019-nCoV/SAGE/Vaccines\_coadministration/Influenza/2021.1