

Одновременное введение инактивированных вакцин против сезонного гриппа и вакцин от COVID-19

Временное руководство

21 октября 2021 г.



Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

Справочная информация

Данное временное руководство было разработано на основе рекомендаций, выпущенных Стратегической консультативной группой экспертов (СКГЭ) по иммунизации на своем совещании 7 октября 2021 г. (1).

Заявления о заинтересованности сторон были получены от всех внешних участников и проанализированы на предмет любых конфликтов интересов и необходимые меры были приняты. Краткую информацию обо всех заявленных интересах можно найти на [веб-сайте совещания СКГЭ](#) и на [веб-сайте рабочей группы СКГЭ](#).

Данное руководство основано на доказательных данных, изложенных в настоящем документе и представленных вниманию СКГЭ 7 октября 2021 г.

Все справочные документы доступны на веб-сайте СКГЭ, посвященном вопросам, связанным с COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Методы

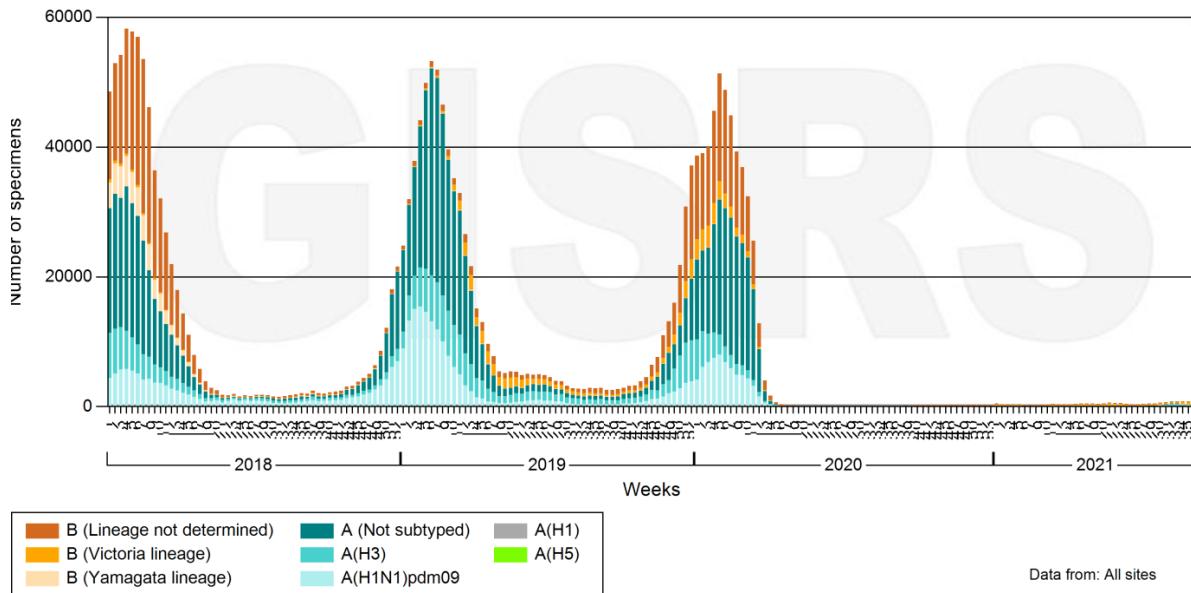
СКГЭ разработала тщательный методологический процесс по подготовке и актуализации рекомендаций на основании принципов доказательной медицины. Подробное описание методологических процессов можно найти в руководстве СКГЭ по разработке научно обоснованных рекомендаций в отношении вакцин (2). При поддержке ВОЗ и Организации Кокрановского сотрудничества идет постоянный обзор доказательных данных по вакцинам от COVID-19, на основании которого ведется поиск подходящих рандомизированных контролируемых клинических исследований. Актуализируемая карта и информация, содержащая синтез доказательных данных, доступны на веб-сайте COVID-NMA: <https://covid-nma.com/>.

Текущая ситуация

С тех пор как в январе 2020 года вспышка заболевания COVID-19 была объявлена чрезвычайной ситуацией в общественном здравоохранении, имеющей международное значение, вирус продолжает распространяться по всему миру, оказывая колоссальное воздействие на здоровье и благополучие каждого человека и целых стран и став причиной серьезных социальных и экономических потрясений. Для сдерживания передачи COVID-19 страны продолжают реализовывать ряд масштабных мер в общественном здравоохранении и социальном секторе, среди которых физическое дистанцирование и ношение защитных масок.

Как показано на Рисунке 1, по данным вирусологического эпиднадзора из Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и ответных мер (GISRS), в период пандемии COVID-19 выявление вируса гриппа во всем мире резко сократилось, что может объясняться реализацией мер по профилактике и ограничению распространения COVID-19. Такое сокращение не является следствием ослабленных или отсутствующих систем эпиднадзора, поскольку в ходе пандемии COVID-19 эпиднадзор за гриппом сохранялся или быстро восстанавливался.

Рисунок 1. Глобальная циркуляция вирусов гриппа в 2018-2021 гг. (количество образцов, положительных на вирус гриппа, по подтипам).



Источник данных : [FluNet \(www.who.int/tools/flunet\), GISRS](http://FluNet (www.who.int/tools/flunet), GISRS)

В северном полушарии приближается сезон гриппа 2021-22, и потенциальное одновременное распространение вирусов, вызывающих COVID-19 и грипп, может стать дополнительным бременем для систем здравоохранения, особенно по мере того, как ослабляются ограничительные меры в общественном здравоохранении и социальной сфере. Также неясно, как потенциально пониженный популяционный иммунитет, причиной которого стала недостаточная подверженность вирусу гриппа в 2020 и 2021 гг., отразится на заболеваемости гриппом в текущем и следующем сезонах.

Соображения, касающиеся одновременного введения вакцин

В настоящее время во многих странах реализация программ вакцинации против COVID-19 и против вируса сезонного гриппа идет параллельно. Введение обеих вакцин гражданам в рамках одной прививочной сессии имело бы ряд преимуществ. Для пациента это сократило бы количество необходимых визитов в медучреждение и обеспечило бы своевременную защиту от обеих болезней, и эти индивидуальные преимущества могли бы способствовать увеличению охвата обеими вакцинами. Для программы иммунизации и системы здравоохранения одновременная вакцинация упростила бы практическую реализацию программ и уменьшила общую нагрузку на услуги здравоохранения.

До недавнего времени отсутствовали какие-либо доказательные данные относительно одновременного введения вакцин от COVID-19, включенных в перечень ВОЗ для использования в экстренных ситуациях (ИЭС); поэтому ВОЗ изначально рекомендовала соблюдать 14-дневный интервал между введением вакцин от COVID-19 и любыми другими вакцинами.

Накопленные на сегодняшний день ограниченные данные позволяют предположить, что одновременное введение вакцин от COVID-19 с другими инактивированными вакцинами допустимо с точки зрения иммуногенности и реактогенности. Тем не менее у населения появляется обеспокоенность, в частности относительно возможного увеличения реактогенности вакцин от COVID-19 и противогриппозных вакцин при их введении на одной прививочной сессии, так как некоторые вакцины против COVID-19 уже продемонстрировали свою высокую реактогенность даже при индивидуальном введении.

Сейчас получены новые данные относительно совместного введения противогриппозных вакцин и вакцин против COVID-19. С учетом этих данных, на своем совещании в октябре 2021 г. СКГЭ пересмотрела вопрос об одновременной вакцинации (1).

Доказательные данные

На текущий момент в качестве препринтов доступны две публикации, в которых рассматривается вопрос одновременного введения двух утвержденных в перечне ИЭС ВОЗ вакцин от COVID-19 (3) и одной, на сегодняшний день не включенной в этот перечень вакцины от COVID-19, (4) вместе с вакцинами против сезонного гриппа. Данные публикации еще не прошли процедуру рецензирования; поэтому внешняя независимая оценка потенциальных слабых сторон в допущениях, методах и выводах не проводилась. Принимая во внимание скучность имеющихся доказательств и обеспокоенность населения относительно возможной новой волны гриппа в ближайшие месяцы, СКГЭ посчитала важным рассмотреть все имеющиеся данные, включая данные по вакцинам от COVID-19, (пока еще) не включенным в перечень ИЭС.

В исследовании ComFluCOV проводилась оценка безопасности и иммуногенности одновременного введения вакцины от COVID-19 AstraZeneca ChAdOx1-S [рекомбинантной] или вакцины Pfizer/BioNTech BNT162b2 и вакцин против сезонного гриппа (3).

В это многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование Фазы 4 было включено 679 добровольцев в возрасте 18 лет и старше из Англии и Уэльса, которые уже получили одну дозу вакцины ChAdOx1-S [рекомбинантной] или BNT162b2. Через процедуру рандомизации, 340 участников были распределены в группу для одновременного введения вакцины против гриппа и вакцины от

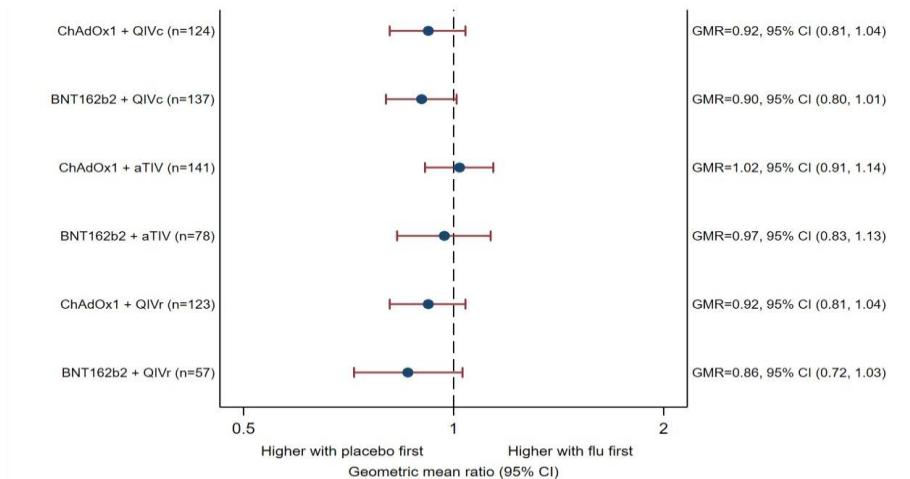
COVID-19 и 339 участников – в группу, получавшую плацебо и вакцину от COVID-19. Вакцина против гриппа вводилась участникам исследования вместе со второй дозой вакцины от COVID-19. Участники исследования в возрасте 65 лет и старше получали адьювантную трехвалентную противогриппозную вакцину (aTIV), а участники моложе 65 лет – четырехвалентную вакцину на основе клеточной культуры (QIVc) или рекомбинантную четырехвалентную вакцину (QIVr).

Всего у 651 из 679 (96%) участников регистрировалась одна или более ожидаемая системная реакция. У 254 из 330 (77%) участников в группе с одновременным получением вакцины против COVID-19 и вакцины против гриппа регистрировалась одна или более ожидаемая системная реакция в течение семи дней после вакцинации, в то время как в группе, получавшей только вакцину от COVID-19, такие реакции регистрировались у 239 из 321 (74,5%) участников. Во всех группах реакции были в основном слабые или умеренные.

В качестве первичной конечной точки использовалась одна или более ожидаемая системная реакция, о которой участник сообщал в течение 7 дней после первой вакцинации(й) в рамках исследования, при этом различие <25% считалось не меньшей эффективностью. Было установлено, что одновременное введение данных двух вакцин имеет не меньшую эффективность, чем введение одной лишь вакцины от COVID-19 в четырех когортах участников исследования, получавших: ChAdOx1/QIVc, BNT162b2/QIVc, BNT162b2/aTIV и ChAdOx1/QIVr; в двух других когортах, ChAdOx1/aTIV и BNT162b2/QIVr, верхний предел 95% доверительного интервала (ДИ) лишь незначительно превышал 25%-й допустимый предел не меньшей эффективности (ChAdOx1/aTIV: 10,3% (-5,44%, 26,0%) и BNT162b2/QIVr: 6·75% (-11,8%, 25,3%)).

Средние геометрические значения титров (СГТ) антител класса IgG к S-белку, измеряемые на 21-й день после получения вакцины ChAdOx1 или BNT162b2, были аналогичными у всех когорт участников, которым одновременно вводились две вакцины и которые получали только вакцину от COVID-19 (Рисунок 2).

Рисунок 2. Соотношение СГТ антител класса IgG к S-белку у участников, получавших вакцину от COVID-19 с/без противогриппозной вакцины.



Первый визит (день 0): участники получили сначала плацебо = только вакцина от COVID-19; сначала вакцина против гриппа = одновременно вакцины от COVID-19 и от гриппа. GMR [СГТ] = соотношение среднего геометрического значения титров антител. CI [ДИ] = доверительный интервал. Далее, в рамках второго визита на 21-28-й день участники получали вакцину от COVID-19 или плацебо, соответственно.

Воспроизведено по Lazarus et al. (3): гуморальный иммунный ответ (ингибирование гемагглютинина) на все противогриппозные вакцины был аналогичен для групп в каждой когорте, за исключением когорты BNT162b2/QIVr, где значения СГТ были существенно выше для трех штаммов при одновременном введении с вакциной от COVID-19.

Данное исследование продемонстрировало, что одновременное введение вакцин против гриппа и против COVID-19 было приемлемо с точки зрения реактогенности и переносимости. Ни для вакцины от COVID-19, ни для вакцины от гриппа не было получено данных о негативном иммунном мешающем влиянии.

В рамках клинического исследования Фазы 3 вакцины от COVID-19 Novavax NVX-CoV2373 выполнено дополнительное исследование по оценке безопасности, иммуногенности и клинической эффективности вакцины NVX-CoV2373 при ее одновременном введении с вакцинами против сезонного гриппа (4). В данном исследовании через процедуру рандомизации участники были распределены в соотношении 1:1 в группы, получавшие NVX-CoV2373 ($n = 217$) или плацебо ($n = 214$). Участники группы с одновременным введением двух вакцин получали в соответствии со своим возрастом зарегистрированную противогриппозную вакцину (QIVc для лиц в возрасте 18-64 лет и aTIV для лиц в возрасте 65 лет и старше) вместе с дозой 1 вакцины NVX-CoV2373. Оценка реактогенности проводилась в электронном дневнике за 7 дней после вакцинации, и проводился мониторинг участников на предмет нежелательных побочных проявлений (ПП), побочных проявлений, требующих применения медицинских мер вмешательства (ППМВ), и серьезных побочных проявлений (СПП).

События реактогенности регистрировались чаще в группе, в которой участники получали две вакцины одновременно, и включали болезненную чувствительность (70,1% и 57,6%) или боль (39,7% и 29,3%) в месте инъекции, усталость (27,7% и 19,4%) и мышечную боль (28,3% и 21,4%). Частота нежелательных ПП, ППМВ и СПП была низкой и не различалась между группами.

Совместное введение не отразилось на иммунном ответе на вакцину против гриппа, однако уровни антител в ответ на NVX-CoV2373 были снижены.

Клиническая эффективность против симптоматического течения COVID-19 (подтвержденная результатами полимеразной цепной реакции) в данном дополнительном исследовании составила 87,5% (95% ДИ: – 0,2%, 98,4%), а клиническая эффективность в основном исследовании – 89,8% (95% ДИ: 79,7%, 95,5%).

В ожидании рецензирования и публикации в медицинском журнале, неопубликованные на данный момент предварительные результаты клинического исследования (препринт недоступен) (5) по оценке безопасности и иммуногенности одновременного введения высокой дозы QIV и третьей дозы вакцины против COVID-19 mRNA-1273 Moderna взрослым в возрасте 65 лет и старше представляются ободряющими.

СКГЭ изучила ограничения в вышеуказанных исследованиях. Данные ограничения включают, среди прочих, ожидаемое рецензирование, ограниченное количество вакцин от COVID-19 и гриппа, включенных в оценку, ограниченный размер выборки, географическую ограниченность площадок исследований и относительную этническую однородность участников.

В заключение отметим: ограниченные данные по безопасности и иммуногенности позволяют предположить, что одновременное введение второй дозы (в рамках 2-дозового календаря вакцинации от COVID-19) вакцины от COVID-19 ChAdOx1-S/nCoV-19 [рекомбинантной] или BNT162b2 с инактивированной вакциной против гриппа (QIV на основе клеточной культуры, рекомбинантная QIV или адьювантная TIV (для лиц 65 лет и старше)) является приемлемым (публикация ожидается). По состоянию на 15 октября 2021 г. нет данных относительно одновременного введения для какой-либо другой вакцины против COVID-19 из перечня ВОЗ ИЭС. Кроме того, исследование одновременного введения вакцины от COVID-19 NVX-CoV2373 и инактивированной вакцины против сезонного гриппа продемонстрировало безопасность и иммуногенность вакцины против сезонного гриппа и безопасность и клиническую эффективность вакцины NVX-CoV2373; однако отмечалось снижение ответа антител к 1-й дозе NVX-CoV2373 (4).

Рекомендации

Дополнительно к продолжающейся вакцинации от COVID-19 важно обеспечить функциональную программу вакцинации против гриппа. Вакцины против гриппа и вакцины против COVID-19 могут вводиться с определенным времененным интервалом. Однако для облегчения программы иммунизации и обеспечения более высокого охвата обеими вакцинами страны могут рассмотреть возможность введения вакцин от COVID-19 и вакцин от гриппа в рамках одной прививочной сессии. Имеющиеся фактические данные о совместном введении вакцин от COVID-19 и гриппа очень ограничены, однако они не свидетельствуют об увеличении частоты побочных проявлений. Поэтому ВОЗ считает допустимым введение инактивированной вакцины против сезонного гриппа и любой дозы вакцины от COVID-19, тем более что известный риск серьезного течения гриппа или SARS-CoV-2 для взрослого населения достаточно велик. Хотя теоретически обеспокоенности нет, ВОЗ рекомендует использовать для инъекций противоположную конечность, если обе вакцины вводятся в рамках одной прививочной сессии, чтобы минимизировать любой предполагаемый риск. Рекомендуется продолжать непрерывный фармаконадзор за одновременным введением двух данных вакцин.

Рекомендации в отношении устранения имеющихся пробелов в знании через проведение дополнительных исследований

ВОЗ рекомендует к выполнению следующие мероприятия по пострегистрационному мониторингу и исследованиям.

Полезным было бы провести исследование по одновременному введению живых аттенуированных вакцин против гриппа и вакцин от COVID-19, а также выполнить сбор данных по безопасности, иммуногенности и клинической эффективности/эффективности применения вакцин против гриппа в случае одновременного введения с первой, второй и, где применимо, третьей дозой вакцины от COVID-19.

Справочные материалы

1. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) [Совещание Стратегической консультативной группы экспертов (СКГЭ) по иммунизации], октябрь 2021 г., Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2021 г. (www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021, по состоянию на 4 октября 2021 г.).
2. Guidance for the development of evidence-based vaccination recommendations [Руководство по разработке научно обоснованных рекомендаций в отношении вакцин]. Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. (https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, по состоянию на 28 мая 2021 г.).
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). [Безопасность и иммуногенность при одновременном введении вакцин против COVID-19 (ChAdOx1 или BNT162b2) и вакцин против сезонного гриппа у взрослых: многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование фазы IV с использованием слепого метода (ComFluCOV)]. Доступно в SSRN: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=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. [Безопасность, иммуногенность и клиническая эффективность вакцины от COVID-19 (NVX-CoV2373), вводимой одновременно с вакцинами против сезонного гриппа]. 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. [Исследование четырехвалентной высокодозной вакцины против гриппа и вакцины от COVID-19 Moderna, вводимых одновременно или поочередно у участников в возрасте 65 лет и старше, ранее вакцинированных по двухдозовому календарю вакциной против COVID-19 Moderna] ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04969276. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969276>, по состоянию на 15 октября 2021 г.).

Источник финансирования

Члены СКГЭ и члены рабочей группы СКГЭ не получают никакого вознаграждения от организации за любую работу, связанную с СКГЭ. Работа Секретариата СКГЭ финансируется за счет основных взносов в ВОЗ.

Выражение признательности

Настоящий документ был подготовлен при консультациях с:

Внешние эксперты: действующие члены Стратегической группы экспертов по иммунизации ([СКГЭ](#)) по иммунизации и [Рабочая группа СКГЭ по гриппу](#).

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

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на данное временное руководство. По мере изменения каких-либо факторов ВОЗ опубликует дополнительную обновленную информацию. В противном случае срок действия настоящего временного руководства истекает через два года с момента его публикации.

© Всемирная организация здравоохранения 2021 г. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

Originally issued in English by the World Health Organization HQ in Geneva, under the title Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines, 21 October 2021.

Идентификационный номер ВОЗ: WHO/2019-nCoV/SAGE/Vaccines_coadministration/Influenza/2021.1