

COVID-19: Dichiarazione congiunta dell'ECDC e dell'EMA sulla somministrazione di una quarta dose di vaccini mRNA

La task force dell'EMA COVID-19 (ETF) e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) hanno esaminato gli studi e i dati epidemiologici attualmente disponibili per fornire una posizione comune ai paesi dell'UE/SEE sull'attuale necessità e sul potenziale beneficio di una quarta dose (seconda dose di richiamo) dei vaccini mRNA COVID-19.

Questa affermazione si basa sulle prove scientifiche attualmente disponibili e, in quanto tale, è preliminare e potrebbe essere soggetta a modifiche man mano che saranno disponibili ulteriori dati. Questa affermazione non deve essere interpretata come una decisione normativa in termini di modifiche alle informazioni sul prodotto. Le raccomandazioni nazionali relative alle politiche sui vaccini contro il COVID-19 sono formulate dai gruppi consultivi tecnici per l'immunizzazione nazionale.

La somministrazione di una quarta dose di vaccini mRNA a soggetti immunocompromessi il cui sistema immunitario potrebbe aver ottenuto una risposta non ottimale a una vaccinazione precoce è già raccomandata e dovrebbe far parte delle attuali campagne di vaccinazione. Attualmente non ci sono dati sull'immunogenicità, sicurezza o efficacia di ulteriori dosi in questa popolazione. Inoltre, nei soggetti gravemente immunocompromessi, l'immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali dovrebbe essere considerata come uno scudo aggiuntivo per la protezione contro infezioni e malattie.

La principale fonte di prove empiriche sul potenziale impatto sulla salute pubblica di una quarta dose di vaccini mRNA come secondo richiamo negli individui immunocompetenti proviene da dati provenienti da Israele. Questi dati indicano che una quarta dose di un vaccino mRNA somministrato a soggetti immunocompetenti almeno 4 mesi dopo la terza dose è in grado di ripristinare l'immunità umorale al livello osservato dopo la terza dose senza sollevare nuovi problemi di sicurezza. I dati sull'immunogenicità sono disponibili per un periodo di follow-up di 3 settimane. Non sono disponibili dati a lungo termine sulla durata dei livelli anticorpali raggiunti, tuttavia i dati disponibili indicano che la protezione contro l'infezione da Omicron può diminuire a una velocità simile a quella osservata dopo la somministrazione di una terza dose.

Al momento non ci sono dati riguardo a una seconda dose di richiamo di un vaccino mRNA in persone che hanno ricevuto una serie primaria con un altro tipo di vaccino, ad esempio un vaccino vettore virale.

Sebbene i dati sul tasso di diminuzione della protezione tra i molto anziani (adulti sopra gli 80 anni di età) dopo la prima dose di richiamo siano ancora limitati, a causa della fragilità di questa popolazione, della minore risposta immunitaria alla vaccinazione e del maggior rischio di COVID-19 severo potrebbe essere somministrato un secondo richiamo. I dati sulla sicurezza e l'efficacia sono disponibili solo per una quarta dose somministrata

almeno 4 mesi dopo una terza dose e questo intervallo, insieme ai dati epidemiologici locali, deve essere preso in considerazione al momento di decidere le strategie di vaccinazione.

Nel contesto della continua elevata incidenza di SARS-CoV-2, i tassi di esiti gravi e decessi rimangono bassi. Per gli individui immunocompetenti tra i 60 e gli 80 anni, attualmente non ci sono chiari segnali epidemiologici dalla regione europea di un sostanziale declino della protezione vaccinale contro il COVID-19 grave. Pertanto non vi è alcuna indicazione di un'imminente necessità di una seconda dose di richiamo in questa popolazione. Tuttavia, un monitoraggio epidemiologico e costante dell'efficacia del vaccino è essenziale al fine di rilevare rapidamente i segnali che indicano l'emergere di un rischio crescente di COVID-19 grave tra gli individui vaccinati. Se emergono tali segnali, una quarta dose può essere presa in considerazione per gli adulti di età compresa tra 60 e 80 anni. Inoltre, dati locali sul profilo epidemiologico dei casi gravi di COVID-19 possono giustificare un uso su misura di una seconda dose di richiamo nei gruppi di popolazione identificati come particolarmente a rischio. Se resi disponibili, i vaccini adattati per adattarsi meglio alle varianti circolanti di recente sarebbero in linea di principio preferibili per ulteriori richiami.

Per gli individui immunocompetenti di età inferiore ai 60 anni, la somministrazione di una seconda dose di richiamo non è supportata dai dati disponibili sul livello continuato di protezione del vaccino contro malattie gravi o morte.

Sebbene la stagionalità non sia ancora stabilita per SARS-CoV-2, è noto che i virus respiratori tendono a diffondersi in modo più coerente durante la stagione fredda. Pertanto, i piani per le campagne di recupero e di rivaccinazione dovrebbero tenerne conto. Inoltre, vista la possibilità che nuove varianti preoccupanti (VOC) emergano rapidamente, la necessità di aumentare l'ampiezza immunologica dei vaccini disponibili è una priorità che giustifica lo studio della composizione del vaccino aggiornata. Tuttavia, non è ancora chiaro quando i dati su tali vaccini aggiornati saranno disponibili per una possibile approvazione durante l'estate. A seconda che nei prossimi mesi si osservi una protezione in declino contro esiti gravi e dall'evoluzione della situazione epidemiologica, in alcune o in tutte le fasce d'età potrebbero essere necessarie ulteriori dosi di richiamo in previsione di ondate future o prima della prossima stagione autunno/inverno. Tali dosi aggiuntive saranno di maggior valore se somministrate più vicino ai periodi previsti di aumento della circolazione virale.

Va inoltre sottolineato che, sulla base delle attuali evidenze provenienti da studi longitudinali, sorveglianza di routine e studi osservazionali sull'efficacia del vaccino, un ciclo di vaccinazione primario rimane il modo più efficiente per limitare il carico di malattia e l'impatto di COVID-19. I vaccini COVID-19 continuano a essere molto protettivi contro malattie gravi, ospedalizzazione e morte dopo il completamento della serie primaria e la somministrazione della prima dose di richiamo. Con l'assorbimento del vaccino stagnante e vista la variazione significativa nell'assorbimento tra i paesi (solo il 63,5% dei soggetti di età pari o superiore a 18 anni nei paesi dell'UE/SEE aveva ricevuto il primo richiamo alla fine di marzo 2022), sono necessari ulteriori sforzi per aumentare la diffusione della vaccinazione con particolare attenzione alla prima dose di richiamo come priorità di salute pubblica.

L'ECDC e l'EMA continueranno a seguire da vicino l'efficacia del vaccino e i dati epidemiologici, insieme ai progressi nello sviluppo di vaccini adattati e aggiorneranno i consigli di conseguenza. Inoltre, poiché più dati vengono generati e inviati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, questi dati possono riflettersi nelle informazioni sul prodotto pertinenti, ove applicabile.

I dati e le prove scientifiche su cui si basa questa affermazione sono forniti nell'allegato.

Allegato: motivazione di supporto

Contesto epidemiologico attuale

- L'elevata incidenza di COVID-19 sta determinando un'alta percentuale di ricoveri e decessi segnalati tra le persone con, ma non necessariamente dovute a, COVID-19. È difficile quantificare questa proporzione che probabilmente cambierà nel tempo con l'incidenza della malattia. L'ECDC considera pertanto l'occupazione e le ammissioni in terapia intensiva come gli indicatori di gravità più affidabili nel contesto attuale e i più stabili nel tempo.
- Molti paesi hanno segnalato i tassi di notifica dei casi più elevati tra gennaio e febbraio 2022 a causa della variante preoccupante Omicron altamente trasmissibile. Sebbene questa ondata iniziale di Omicron abbia coinciso con le tendenze generalmente in calo dei tassi di ricovero in terapia intensiva per tutte le età dal gennaio 2022 [1], all'inizio del 2022 sono stati osservati alcuni aumenti nel numero di casi più anziani che richiedono il ricovero in terapia intensiva, ventilazione o ECMO, in particolare tra i Gruppo di età superiore agli 80 anni.
- Nonostante il contesto di sostanziale co-circolazione dell'influenza nella maggior parte dei paesi dell'UE/SEE, la mortalità per tutte le cause tra i gruppi di età dai 65 anni in su e gli anziani (da 45 a 64 anni) è attualmente in calo [2].
- L'UE/SEE ha recentemente registrato un aumento dei casi di COVID-19 tra le persone di età pari o superiore a 65 anni, in coincidenza con la revoca della misura di risposta alla salute pubblica e il più trasmissibile sotto-lignaggio BA.2 Omicron che è diventato dominante. Sebbene gli indicatori di terapia intensiva siano attualmente ancora bassi, l'impatto di questa ripresa nelle prossime settimane dipenderà in parte dalla suscettibilità di coloro che sono infetti a malattie gravi.
- L'analisi dei dati di sorveglianza europea del COVID-19 indica che i tassi più elevati di esiti gravi sono stati e continuano ad essere tra le persone non vaccinate. All'interno di tutti i gruppi di età, l'insorgenza di malattie gravi è estremamente rara tra coloro che hanno completato il ciclo di vaccinazione primaria e/o hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva.
- Sebbene siano stati compiuti grandi progressi nell'adozione delle vaccinazioni COVID-19 nell'UE/SEE, vi sono variazioni significative nell'adozione tra e all'interno dei paesi e dei gruppi di popolazione per le serie di vaccinazioni primarie e di richiamo. Nell'UE/SEE (a fine marzo 2022) l'83,3% della popolazione adulta (+18 anni) ha ricevuto un ciclo di vaccinazione primario completo, il 63,5% ha ricevuto una vaccinazione di richiamo [3]. Osserviamo anche che l'assorbimento del vaccino è stagnante. Pertanto, sono necessari sforzi continui per aumentare l'assorbimento nelle serie di vaccinazioni primarie e nelle dosi di richiamo.

Efficacia e impatto del vaccino nella morbidità e mortalità evitate

- Il rapido sviluppo e la somministrazione dei vaccini COVID-19 ha fornito protezione da malattie gravi e morte a livello globale. In 33 paesi della regione europea dell'OMS , a novembre 2021 [5] sono state salvate circa 470.000 vite tra le persone di età pari o superiore a 60 anni [4] .
- Il numero di casi di COVID-19 grave è stato significativamente ridotto dalla somministrazione di una dose di richiamo dei vaccini COVID-19 dopo la vaccinazione primaria. [6] , [7]
- L'efficacia degli attuali vaccini nella prevenzione delle infezioni con la variante Omicron è inferiore rispetto alle varianti precedenti, [8] , [9] tuttavia i vaccini COVID-19 continuano ad essere altamente efficaci nel proteggere tutte le fasce d'età da malattie gravi, ospedalizzazione e morte .

In calo l'efficacia del vaccino nella protezione dalle malattie gravi

- L'efficacia del vaccino contro gli esiti gravi è elevata dopo la somministrazione di una prima dose di richiamo, con una protezione stimata intorno all'80-90% contro malattie gravi e ricoveri fino a 2-3 mesi dopo la somministrazione di una dose di richiamo, con lievi diminuzioni dopo circa 4 mesi.
 - Negli anziani (di età pari o superiore a 70 anni) in Finlandia prima e dopo l'emergere della variante preoccupante Omicron, VE è aumentata al 96% (IC 95%, da 95 a 97) da 14 a 60 giorni dopo la terza dose. [10] VE di altre serie omologhe ed eterologhe a 3 dosi era simile. La protezione contro il COVID-19 grave che richiedeva un trattamento in terapia intensiva era ancora migliore. Dal 1° gennaio 2022, la VE di Comirnaty è stata del 91% (IC 95%, da 79 a 96) e del 76% (IC 95%, da 56 a 86) rispettivamente da 14 a 90 giorni e da 91 a 180 giorni dopo la seconda dose, e 95% (IC 95%, da 94 a 97) da 14 a 60 giorni dopo la terza dose.
 - Nella Repubblica Ceca, il VE di un richiamo di Comirnaty contro il ricovero di Omicron è stato dell'86% (IC 95%, da 84 a 89) da 14 a 74 giorni dopo la somministrazione del richiamo e ridotto al 79% (IC 95%, da 74 a 82) dopo più di 75 giorni. [11] La VE contro la necessità di ossigenoterapia dopo una dose di richiamo è stata del 90% (95% CI, da 87 a 92) da 14 a 74 giorni dopo la somministrazione e ridotta all'85% (95% CI, da 80 a 88) dopo più di 75 giorni. La VE contro la necessità di terapia intensiva dopo un richiamo è stata dell'83% (95% CI, da 75 a 89) da 14 a 74 giorni dopo la somministrazione e del 60% (95% CI, da 37 a 74) dopo più di 75 giorni.
 - Uno studio caso-controllo negativo al test del Qatar ha studiato l'efficacia del vaccino e l'efficacia dell'immunità naturale e ibrida dopo la somministrazione di una dose di richiamo. Il VE contro il ricovero e la morte era superiore al 90% sia per Comirnaty che per Spikevax, circa 7 settimane dopo la terza dose. Gli autori hanno concluso che l'immunità ibrida risultante da una

precedente infezione e da una recente vaccinazione di richiamo conferisce la protezione più forte contro entrambe le sottovarianti Omicron (BA.1 e BA.2) e che la vaccinazione migliora la protezione di quelli con una precedente infezione. [12]

- Tra gli adulti negli Stati Uniti durante il periodo Omicron, il VE contro i ricoveri è stato del 91% durante i primi 2 mesi dopo un primo richiamo, che è sceso al 78% quando sono trascorsi più di 4 mesi dal primo richiamo. [4]
- Uno studio di vaccinazione caso-controllo con mRNA [13] condotto negli Stati Uniti si è concentrato esclusivamente sugli esiti più gravi di COVID-19, inclusa la ventilazione meccanica invasiva (IMV) e la morte negli adulti di età pari o superiore a 18 anni. È stato stimato un VE complessivamente elevato contro IMV o morte in ospedale del 90%. La sottoanalisi ha indicato che mentre la VE difficilmente diminuisce con l'età, si riduce in larga misura a seconda dello stato di salute (dal 92% nelle persone immunocompetenti al 74% nelle persone immunocompromesse), dimostrando che alti livelli di VE duraturi possono essere ottenuti dall'mRNA vaccinazione in soggetti sani.
- Un'analisi di coorte nazionale dalla Danimarca ha stimato l'efficacia del vaccino contro il ricovero associato a COVID-19. L'efficacia dopo una dose di richiamo di Cominarty è stata stimata all'88,8% (IC 95%: da 87,3 a 90,1%), scendendo al 79,0% (da 76,5 a 81,3%) nel quarto mese e a 66,2 (61,1-70,7) a 4+ mesi dopo la dose di richiamo. Per Spikevax, l'efficacia iniziale era del 90,2% (da 87,3 a 92,5%), scendendo all'83,6% (da 77,7 a 88,0%) nel quarto mese ea 77,3 (63,1-86,1) a 4+ mesi. [14]
- Un altro studio [15] ha mostrato che con la malattia generalmente più lieve osservata con Omicron, la contaminazione dei dati sui ricoveri con casi incidentali riduce le stime di VE. Con stime di VE più precise, sono stati osservati livelli elevati di VE di richiamo contro il ricovero con la variante Omicron (fino al 96%), in particolare tra gli anziani che sono a maggior rischio e contro esiti più gravi. Tuttavia, vi sono prove di un limitato declino della protezione da 3-4 mesi dopo la somministrazione di una dose di richiamo.
- A causa della recente esposizione di un gran numero di popolazione alla variante Omicron, è probabile che l'immunità ibrida, ottenuta da un'infezione precedente documentata e dal ricevimento di un ciclo di vaccinazione completa, svolga un ruolo sempre più importante nella protezione a livello di popolazione. [16] , [17] , [18] Se combinata con tre dosi di vaccino, l'immunità ibrida fornisce una protezione aggiuntiva della popolazione nel contesto attuale.

Raccomandazioni attuali sulle dosi di richiamo nei paesi UE/SEE

- Molti paesi dell'UE/SEE stanno attualmente raccomandando dosi di richiamo a un intervallo definito dopo la vaccinazione primaria, alla luce dell'evidenza di una protezione in declino nel tempo.

- Per gli individui immunocompromessi, tutti i 30 paesi dell'UE/SEE raccomandano una **dose primaria aggiuntiva** come estensione del ciclo di vaccinazione primaria. Venti paesi raccomandano anche una dose di richiamo per gli individui immunocompromessi dopo la serie estesa di vaccinazioni primarie a tre dosi (cioè quattro dosi).
- Per la popolazione generale, tutti i 30 paesi raccomandano anche le **prime dosi di richiamo** a diversi gruppi di età a causa della diminuzione della protezione. La metà dei paesi UE/SEE (15/30) raccomanda dosi di richiamo per tutti gli adulti di età pari o superiore a 18 anni. Quindici paesi raccomandano i booster per gli adolescenti (sia quelli sopra i 12 anni che quelli sopra i 16 anni).
- Al 5 aprile 2022, nove paesi raccomandano una **seconda dose di richiamo** (quarta dose) per diversi gruppi di popolazione vulnerabili come i residenti nelle strutture di assistenza a lungo termine e gli anziani, con diverse fasce di età (Cipro, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Paesi Bassi e Svezia). Le raccomandazioni per una quarta dose per le persone vulnerabili e alcuni gruppi a rischio mirano a ripristinare le risposte sierologiche e l'efficacia complessiva del vaccino. La base per le raccomandazioni è il calo registrato nel tempo della protezione offerta dalla terza dose contro infezioni e malattie sintomatiche, nonché considerazioni epidemiologiche locali. [19] , [20] , [21]

Raccomandazioni attuali su dosi di richiamo aggiuntive in altre parti del mondo

- Il 25 marzo 2022 l'Australian Technical Advisory Group on Immunization ha formulato raccomandazioni su una quarta dose di vaccino contro il COVID-19 per aumentare la protezione vaccinale prima della stagione invernale per alcuni gruppi, inclusi gli adulti di età pari o superiore a 65 anni, i residenti in strutture di assistenza a lungo termine e le persone gravemente immunocompromesse. Il 29 marzo 2022, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha autorizzato l'uso di una seconda dose di richiamo del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty nell'UE) o del vaccino Moderna COVID-19 (Spikevax nel UE) per soggetti di età pari o superiore a 50 anni almeno 4 mesi dopo aver ricevuto una prima dose di richiamo. A seguito di tale autorizzazione,

Efficacia e sicurezza di una seconda vaccinazione di richiamo con vaccini mRNA

- L'efficacia del vaccino di una seconda dose di richiamo è stata studiata principalmente in sottopopolazioni considerate a più alto rischio di COVID-19 grave. I dati sono ancora limitati e tutti i dati riguardano la variante Omicron. L'efficacia nella prevenzione delle infezioni si osserva per alcune settimane dopo la somministrazione della quarta dose, ma diminuisce rapidamente nel tempo. I primi dati provenienti da Israele indicano che il rischio di infezioni gravi e/o morte dovute a COVID-19 è diminuito fino a 10 settimane dopo la somministrazione di una quarta dose rispetto a coloro che hanno ricevuto solo la terza dose, anche se in popolazioni che già sperimentano molto bassi livelli di esiti gravi e fornendo così una riduzione assoluta minima degli esiti gravi. La durata

massima di questa protezione non è ancora nota a causa dei brevi tempi di follow-up negli studi disponibili.

- In uno studio clinico in aperto e non randomizzato [22] condotta durante il periodo di Omicron in Israele, l'immunogenicità, la sicurezza e l'efficacia di una quarta dose di Comirnaty o Spikevax è stata valutata negli operatori sanitari quando somministrata almeno 4 mesi dopo la terza dose di Comirnaty. Tutti i partecipanti sono stati attivamente selezionati per l'infezione da SARS-CoV-2 su base settimanale. I dati di questo piccolo studio interventistico hanno mostrato che la somministrazione di una quarta dose non rivela nuovi eventi avversi gravi e che ripristina le risposte umorali al livello più alto osservato dopo la terza dose. Sono stati arruolati nello studio solo i soggetti che si prevedeva fossero a più alto rischio di infezione (i cui livelli di anticorpi IgG sono inferiori al 40 percentile). Le infezioni rivoluzionarie, quasi tutte asintomatiche, erano molto comuni e non è stata stabilita la VE contro l'infezione da SARS-COV-2 (stime puntuali 10-30%, e non statisticamente significativi). Non ci sono dati che dimostrino che una quarta vaccinazione possa essere di beneficio nei giovani adulti sani.
- Durante il periodo di Omicron, le prove del mondo reale raccolte dalle cartelle cliniche elettroniche in Israele e riassunte in uno studio prima della stampa hanno mostrato che i soggetti di età compresa tra 60 e 100 anni, compresi i pazienti con comorbidità, avevano una probabilità significativamente inferiore di morire per COVID-19 se ha ricevuto un secondo richiamo rispetto a quelli immunizzati con sole 3 dosi almeno quattro mesi prima. La riduzione assoluta del rischio conferito dalla quarta dose è stata dello 0,07% in circostanze di alta circolazione della variante Omicron. [23] Allo stesso modo, un preprint per uno studio caso-controllo retrospettivo negativo al test in Israele ha mostrato che i soggetti di età pari o superiore a 60 anni che hanno ricevuto un secondo richiamo erano efficaci del 73% nel prevenire una grave epidemia di COVID-19 (definita come ospedalizzazione correlata a COVID-19 o morte) durante almeno 9 settimane di follow-up rispetto a coloro che hanno ricevuto solo il primo richiamo, sebbene la malattia grave fosse un evento raro (<1%) in entrambi i gruppi e l'efficacia relativa sembrava diminuire leggermente nel tempo con la quarta dose gruppo rispetto al terzo gruppo di dosaggio. [24] Entrambi gli studi hanno aggiustato i loro risultati per le differenze tra i gruppi per quanto riguarda l'età, il sesso, lo stato socioeconomico, le comorbidità sottostanti e la settimana di calendario dei test.
- Un altro studio condotto su 1,2 milioni di israeliani di età pari o superiore a 60 anni ha stimato l'efficacia del vaccino della quarta dose di Comirnaty contro l'infezione da SARS-CoV-2 e malattie gravi dovute a COVID-19. [25] I risultati hanno mostrato un tasso 2 volte inferiore di infezione confermata e un tasso 3,5 volte inferiore di COVID-19 grave negli adulti in questa fascia di età nella quarta settimana dopo aver ricevuto una quarta dose rispetto agli adulti che hanno ricevuto una terza dose più di quattro mesi prima. La protezione contro l'infezione confermata è diminuita nelle settimane successive, mentre la protezione contro le malattie gravi non è diminuita durante il breve periodo successivo di 6 settimane dopo il ricevimento della quarta dose.

- La diminuzione della protezione da una seconda dose di richiamo non è stata ancora sufficientemente studiata a causa del limitato periodo di follow-up. Gli studi esistenti sono osservazionali e, quindi, inevitabilmente presentano limitazioni, inclusi fattori confondenti residui. Molti degli studi sono ancora in attesa di revisione tra pari. Sebbene gli studi apportino aggiustamenti per l'ora del calendario, l'età e altri potenziali fattori confondenti, non si può garantire che non vi siano differenze residue tra i gruppi che possono influenzare la stima di VE.
- Nonostante le dimensioni relativamente ridotte del database di sicurezza, non sono emersi problemi di sicurezza importanti dopo la somministrazione della seconda dose di richiamo, un risultato che è coerente in tutti gli studi. L'EMA continuerà a monitorare da vicino la sicurezza del secondo booster.

Considerazioni sull'implementazione

- Poiché i dati sui vaccini adattati saranno disponibili nel prossimo futuro e probabilmente porteranno all'autorizzazione di vaccini adattati nel corso dell'anno, le campagne di vaccinazione dovrebbero tenere conto dell'impatto delle dosi ripetute di richiamo sull'accettazione e sull'assorbimento del vaccino nella popolazione generale. L'offerta di una quarta dose dovrebbe essere promossa sulla base di una comprensione di: (a) preoccupazioni e aspettative del pubblico in merito ai vaccini e (b) percezioni e preoccupazioni delle persone sulla malattia stessa. La ricerca comportamentale può offrire importanti spunti sulla "stanchezza" della vaccinazione e sulla percezione a basso rischio della malattia tra molte persone oggi, e quindi fornire indicazioni alle campagne di vaccinazione.

[1] ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>

[2] EuroMOMO. <https://www.euromomo.eu/bulletins/2022-12/>

[3] Localizzatore di vaccini ECDC

[4] Numero stimato di decessi evitati direttamente nelle persone di età pari o superiore a 60 anni a seguito della vaccinazione COVID-19 nella regione europea dell'OMS, da dicembre 2020 a novembre 2021 | Eurosorveglianza

[5] Numero stimato di decessi evitati direttamente nelle persone di età pari o superiore a 60 anni a seguito della vaccinazione COVID-19 nella regione europea dell'OMS, da dicembre 2020 a novembre 2021 | Eurosorveglianza

[6] Protezione del booster vaccinale BNT162b2 contro Covid-19 in Israele | NEJM

[7] Booster del vaccino BNT162b2 e mortalità a causa di Covid-19 | NEJM

[8] Efficacia dell'mRNA-1273 contro le varianti SARS-CoV-2 Omicron e Delta | Medicina della Natura

[9] Efficacia del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 con le varianti Omicron o Delta a seguito di una serie di vaccinazioni a due dosi o di richiamo BNT162b2 o mRNA-1273: uno studio di coorte danese | medrxiv

- [10] Elevata efficacia del vaccino contro il COVID-19 grave negli anziani in Finlandia prima e dopo l'emergenza di Omicron—medrxiv.org
- [11] Protezione da vaccini e precedente infezione contro la variante Omicron di SARS-CoV-2—medrxiv.org
- [12] Durata della protezione del vaccino mRNA contro le sottovarianti SARS-CoV-2 Omicron BA.1 e BA.2 in Qatar
- [13] Efficacia della vaccinazione con mRNA nella prevenzione della ventilazione meccanica invasiva e della morte associate a COVID-19 — Stati Uniti, marzo 2021-gennaio 2022 (cdc.gov)
- [14] Efficacia del vaccino contro l'infezione e il ricovero associato a COVID-19 con la variante Omicron (B.1.1.529) dopo la vaccinazione con il vaccino BNT162b2 o mRNA-1273: uno studio di coorte danese a livello nazionale
- [15] Efficacia dei vaccini COVID-19 contro il ricovero di Omicron e Delta: test studio caso-controllo negativo (khub.net)
- [16] Protezione contro SARS-CoV-2 dopo vaccinazione Covid-19 e precedente infezione | NEJM
- [17] Rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 e ospedalizzazione COVID-19 in individui con immunità naturale e ibrida: uno studio retrospettivo di coorte di popolazione totale in Svezia - The Lancet Infectious Diseases
- [18] Efficacia di CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 e Ad26.COV2.S tra individui con precedente infezione da SARS-CoV-2 in Brasile: uno studio caso-controllo negativo al test - The Lancet Infectious Diseases
- [19] Efficacia di una terza dose del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 per prevenire esiti gravi in Israele: uno studio osservazionale - ScienceDirect
- [20] Diminuzione dell'efficacia a 2 e 3 dosi dei vaccini mRNA contro il pronto soccorso associato al COVID-19 e gli incontri di cure urgenti e i ricoveri tra gli adulti durante i periodi di predominanza della variante Delta e Omicron — VISION Network, 10 States, agosto 2021-gennaio 2022 (cdc.gov)
- [21] Rapporto sulla sorveglianza del vaccino COVID-19 - settimana 9 (publishing.service.gov.uk)
- [22] Efficacia di una quarta dose di vaccino mRNA Covid-19 contro Omicron | NEJM
- [23] Secondo vaccino di richiamo e mortalità per Covid-19 negli adulti di età compresa tra 60 e 100 anni | Piazza della Ricerca
- [24] Efficacia relativa di quattro dosi rispetto a tre dosi del vaccino BNT162b2 in Israele | medRxiv
- [25] Protezione da una quarta dose di BNT162b2 contro Omicron in Israele | NEJM