

Allegato 4: Efficacia dei vaccini

Allegato 4.1 Varianti del virus

Dall'inizio della pandemia, il virus SARS-CoV-2 è mutato a più riprese e le varianti e sottovarianti così create hanno causato diverse ondate di infezioni. Dopo essere stata classificata dall'OMS tra le varianti preoccupanti (VoC [WHO](#)), alla fine del 2021, Omicron (B.1.1.529) si è diffusa molto rapidamente anche tra la popolazione svizzera e sono emerse nuove sottovarianti con vantaggi di crescita. La variante Omicron presenta una trasmissibilità molto più elevata rispetto alle varianti precedenti ([1]; [UKHSA](#)), ma è associata a un minor carico di malattia nonché a un minor rischio di decorso grave rispetto alla variante Delta ([2, 3]; [Wang et al., preprint](#)).

Da ultimo, nel giugno 2022 la sottovariante Omicron BA.5 ha soppiantato completamente la precedente sottovariante BA.2 e ha dominato l'andamento delle infezioni, poi nell'autunno/inverno 2022/2023 è rimasta in circolazione a un livello basso insieme a nuove sottovarianti, tra cui soprattutto XBB, BQ.1 e BA.2.75 ([CovSPECTRUM](#)).

Allegato 4.2 Dati sull'efficacia dei vaccini a mRNA

In Svizzera sono disponibili vaccini per lottare contro la pandemia di COVID-19 dalla fine del 2020. In generale, i vaccini a mRNA impiegati hanno dato prova di un'efficacia molto elevata contro il virus SARS-CoV-2 originario (Wuhan). Per le varianti Delta e soprattutto Omicron hanno invece mostrato un'efficacia ridotta rispetto al virus originario. A livello individuale è però dimostrato che la vaccinazione anti-COVID-19 continua a ridurre al minimo il rischio di ammalarsi gravemente o addirittura di morire di COVID-19, anche per le varianti dominanti attualmente. Per quanto riguarda i nuovi vaccini a mRNA bivalenti, adattati per la variante BA.1 [rispettivamente BA.4/5](#), è attesa una protezione leggermente migliorata contro le infezioni con sintomi lievi, poiché il «mismatch» tra la variante del vaccino e quella in circolazione è leggermente inferiore rispetto ai vaccini monovalenti. Il capitolo 3.1 della [raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19](#) descrive le ripercussioni della diffusione di nuove varianti per le raccomandazioni di vaccinazione.

Indicazioni sull'efficacia dei vaccini negli studi di omologazione figurano nella relativa [informazione professionale](#) (disponibile in tedesco). Qui di seguito è illustrata l'efficacia della vaccinazione nei confronti delle **varianti Omicron**.

Allegato 4.2.1 Anticorpi neutralizzanti dopo una vaccinazione a mRNA

Dopo la vaccinazione (immunizzazione di base + vaccinazione di richiamo) con un **vaccino a mRNA monovalente**, i titoli di anticorpi neutralizzanti contro le sottovarianti di Omicron BA.1/BA.2 sono di circa 5 volte più bassi rispetto alle varianti precedenti ([4–7], [Doria-Rose et al., preprint](#)), a causa del mismatch tra il ceppo del virus contenuto nel vaccino e la variante in circolazione.

Analisi di laboratorio indicano che gli anticorpi contro il ceppo originario (Wuhan) neutralizzano le **sottovarianti BA.4/BA.5** meno bene rispetto a BA.1/BA.2 [8–11]: le varianti BA.4/BA.5 hanno quindi maggiori probabilità di sfuggire alla risposta immunitaria (immuno-evasione). La neutralizzazione di BA.4/BA.5 è ridotta anche per le persone che hanno anticorpi dopo essere guariti da un'infezione da BA.1 [9, 10].

Nello studio di omologazione, il **vaccino bivalente** di Moderna [adattato per la variante BA.1](#) (*Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1*) ha determinato titoli di anticorpi neutralizzanti contro Omicron superiori rispetto al vaccino monovalente. I titoli superiori sono stati misurati contro la sottovariante BA.1, mentre contro BA.4/BA.5 l'incremento è più contenuto (a causa del mismatch). I titoli anticorpali sono stati misurati 28 giorni dopo la 2ª vaccinazione di richiamo (4ª dose) e sono state



confrontate le medie geometriche dei titoli (GMT). Il vaccino bivalente soddisfa quindi i criteri di non inferiorità rispetto a quello monovalente ed è stato omologato temporaneamente da Swissmedic. Risultati analoghi sono emersi anche dallo studio di omologazione per il vaccino bivalente di Pfizer/BioNTech [adattato per la variante BA.1](#) (*Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1*). Rispetto ai vaccini monovalenti, le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi neutralizzanti erano superiori contro la variante BA.1. Inoltre, i criteri di non inferiorità erano soddisfatti.

Negli studi di omologazione, anche il [vaccino bivalente adattato per le varianti BA.4/5](#) soddisfa i requisiti di non inferiorità rispettivamente superiorità. Dopo la 2^a vaccinazione di richiamo con *Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.4-5* sono stati misurati livelli di anticorpi neutralizzanti GMT sia contro il virus SARS-CoV-2 originario sia contro le sottovarianti BA.4/5 di Omicron più elevati che dopo una 2^a vaccinazione di richiamo con il vaccino monovalente *Spikevax®*. Il gruppo di controllo è un gruppo di confronto interno allo studio, ma non simultaneo. È stata dimostrata la superiorità del vaccino *Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.4-5* dopo la seconda vaccinazione di richiamo rispetto alla seconda vaccinazione di richiamo con *Comirnaty®* - sia contro il ceppo originale di SARS-CoV-2 che contro le sottovarianti BA.4/5 di Omicron (rapporto medio geometrico (GMR) dei titoli anticorpali neutralizzanti al 50% (NT50)). È stata dimostrata la non inferiorità nel confronto dei tassi di risposta sierologica. Si tratta di un gruppo di controllo non interno allo studio.

I dati menzionati nel presente capitolo si riferiscono unicamente agli anticorpi neutralizzanti e vanno distinti chiaramente dai dati clinici ancora incompleti sulla comparsa di infezioni gravi, comprese le ospedalizzazioni, dal momento che nella protezione contro i decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, svolge un ruolo importante anche la risposta immunitaria cellulare.

Allegato 4.2.2 Protezione dei vaccini a mRNA contro l'infezione sintomatica e la trasmissione

Le evidenze sulle sottovarianti di Omicron **BA.1/BA.2** rivelano che la protezione vaccinale offerta dai **vaccini monovalenti** contro le infezioni sintomatiche da Omicron è inferiore rispetto a quella contro la variante Delta. 2–3 mesi dopo il completamento dell'immunizzazione di base, la protezione vaccinale diminuisce [12–14]. Una vaccinazione di richiamo permette di riportare la protezione contro le infezioni sintomatiche da Omicron BA.1/BA.2, perlomeno per breve tempo, al 70–75 per cento. All'inizio del 2022, 8–10 settimane dopo la vaccinazione di richiamo la protezione vaccinale contro le infezioni sintomatiche era scesa al 50 per cento e dopo 4–5 mesi nettamente al di sotto del 50 per cento ([UK COVID-19 vaccine surveillance report](#)). Dati provenienti da Singapore indicano che > 5 mesi dopo la prima vaccinazione di richiamo la protezione contro le infezioni sintomatiche era pressoché azzerata [15]. Per le persone particolarmente a rischio (PPR), questa protezione può essere inferiore e diminuire più rapidamente a seconda del fattore del rischio, ad esempio con l'età.

I dati attuali evidenziano che, dopo la **2^a vaccinazione di richiamo**, la protezione contro le infezioni lievi è molto bassa e di breve durata per tutte le fasce di età: 10 settimane [dopo la 2^a vaccinazione di richiamo](#), il rischio di infezione era inferiore solo del 20–30 per cento circa rispetto a quello delle persone che avevano ricevuto una sola vaccinazione di richiamo [16–23]. Primi dati evidenziano anche che, dopo la 2^a vaccinazione di richiamo, la protezione incompleta contro le infezioni sintomatiche diminuisce più rapidamente rispetto a dopo la prima vaccinazione di richiamo, mentre la protezione contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, si mantiene [più a lungo](#) (cfr. allegato [4.2.3](#) sotto) [24]. Una 2^a vaccinazione di richiamo non impedisce praticamente neanche la trasmissione del virus ad altre persone.

Primi dati sulle sottovarianti **BA.4/BA.5** indicano una protezione della vaccinazione contro le infezioni postvaccinali da BA.4/BA.5 ridotta rispetto a BA.2 ([25]; [Kislaya et al., preprint](#)). Dati clinici provenienti dalla Danimarca indicano invece un'efficacia del vaccino contro le infezioni da BA.5 analoga a quella contro le infezioni da BA.2 [26]. Anche qui, il rischio di reinfezione da BA.5 sembra tuttavia superiore rispetto a quello da BA.2.



I dati riguardanti la protezione da un'infezione sintomatica per i **vaccini bivalenti** adattati sono tratti da studi di osservazione. Dati provenienti dal Regno Unito ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report 02.03.2023](#)) mostrano per i vaccini a mRNA bivalenti adattati per la variante BA.1 e quelli monovalenti una protezione temporaneamente aumentata del 40 per cento circa da un'infezione sintomatica rispetto a quella delle persone nelle quali la somministrazione dell'ultima dose del vaccino risale a oltre 6 mesi prima (incremental vaccine efficacy). Tale protezione diminuisce tuttavia rapidamente e si azzerava dopo 6 mesi. Occorre considerare che questi dati non sono suddivisi per tipo di vaccino e quindi non è possibile effettuare un confronto tra i vaccini bivalenti adattati per la variante BA.1 e quelli monovalenti. I dati provenienti dagli Stati Uniti ([MMWR Report 22.11.2022](#)), dove sono stati impiegati vaccini bivalenti adattati per le varianti BA.4/5, mostrano un quadro simile: una vaccinazione di richiamo con un vaccino bivalente adattato per le varianti BA.4/5 aumenta la protezione da qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 del 30–60 per cento rispetto a quella delle persone che non hanno ricevuto nessuna (ulteriore) vaccinazione di richiamo o che non sono state vaccinate. L'incremento della protezione è stato maggiore in caso di intervallo più lungo prima dell'ultima dose di vaccino. I dati mostrano che la protezione da qualsiasi infezione aumenta in modo meno marcato nelle persone > 65 anni che negli adulti più giovani. Al momento del rilevamento di questi dati la sottovariante BA.5 era la variante dominante del virus negli Stati Uniti ([MMWR Report 22.11.2022](#)).

Si può quindi concludere che, per le sottovarianti di Omicron, la vaccinazione con vaccini monovalenti non offre **pressoché alcuna** protezione da qualsiasi infezione e che i vaccini non offrono una protezione rilevante contro la trasmissione del virus ([13, 27]). A causa del mismatch che si è già venuto a creare tra i vaccini adattati e la variante circolante del virus, questa conclusione vale anche per i vaccini bivalenti.

Nel capitolo 3.1 della raccomandazione di vaccinazione i dati relativi all'efficacia dei vaccini sono classificati.

Allegato 4.2.3 Protezione dei vaccini a mRNA contro le forme gravi, compresi l'ospedalizzazione e i decessi

Come per le altri varianti, anche per Omicron l'efficacia dei vaccini a mRNA contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, è nettamente superiore rispetto a quella contro le infezioni sintomatiche visto che, nella protezione contro le forme gravi, la risposta immunitaria cellulare svolge un ruolo più importante rispetto alla semplice risposta umorale e la risposta immunitaria cellulare è meno legata alla variante [13, 28, 29].

I dati disponibili sulle sottovarianti **BA.1/BA.2** hanno evidenziato che la protezione **offerta dai vaccini monovalenti** contro le ospedalizzazioni una volta completata l'immunizzazione di base è inferiore rispetto alle varianti precedenti (70 % contro il 93 % per Delta, [30]). Soprattutto negli anziani, uno studio condotto in Sudafrica ha rilevato valori ancora più bassi (67 % nella fascia 60–69 anni e 59 % nella fascia 70–79 anni contro il 75–92 % nelle persone < 50 anni) [30]. Una vaccinazione di richiamo ha migliorato la protezione contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, in seguito a un'infezione da Omicron BA.1/BA.2 [14]. Vari studi durante la dominanza della variante Omicron BA.1 ([MMWR Report Feb 18, 2022](#)) hanno evidenziato, negli adulti, un'efficacia contro le ospedalizzazioni del 91 per cento nei primi 2 mesi dopo la prima vaccinazione di richiamo contro il 70–80 per cento 3–4 mesi dopo ([31–33], [UKSHA report, May 12 2022](#)). Per le varianti BA.2 e BA.1, questi studi hanno rilevato una protezione vaccinale analoga contro le ospedalizzazioni [33]. Primi dati su un periodo di osservazione più lungo da Singapore mostrano che la protezione contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, è ancora dell'87 per cento 5–6 mesi dopo una vaccinazione di richiamo con un vaccino a mRNA [15].

Questo miglioramento della protezione offerto dalla vaccinazione di richiamo è stato osservato anche negli **anziani**: la protezione contro le ospedalizzazioni ha potuto essere ripristinata e > 10 settimane dopo la prima vaccinazione di richiamo ha raggiunto un'efficacia dell'85–89 per cento ([34, 35]; [MMWR Report Mar 25, 2022](#), [UKHSA publications](#), [UKHSA publications](#)). Più di 3 mesi dopo la prima



vaccinazione di richiamo, in questa fascia di età la protezione contro la COVID-19 causata dalla variante Omicron, comprese le ospedalizzazioni, è tuttavia scesa nuovamente al 55 per cento (cfr. allegato [4.2.4](#)) [31].

I dati disponibili finora evidenziano che, nelle persone che hanno superato i 60 anni, una **2^a vaccinazione di richiamo** può ripristinare la protezione contro le forme gravi e letali di COVID-19, che come descritto sopra diminuisce con il passare del tempo dopo la prima vaccinazione di richiamo – in particolare nei confronti delle nuove varianti come Omicron – e che questo rafforzamento della protezione si conserva durante il periodo di osservazione (fino a 10 settimane, dati per periodi di osservazione più lunghi seguiranno) [18–22, 36]. In sintesi si può affermare che, nella popolazione vulnerabile, un'ulteriore vaccinazione di richiamo rafforza la protezione contro i decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni.

In uno studio di coorte con 10,6 milioni di partecipanti negli Stati Uniti, Lin. et al. hanno osservato che la protezione supplementare offerta da un'ulteriore vaccinazione di richiamo diminuisce dopo 4–6 mesi [37]. Ulteriori studi provenienti dagli Stati Uniti, dal Canada e da Hong Kong mostrano che la protezione vaccinale dalle ospedalizzazioni è ancora del 70–85 per cento a distanza di 6 mesi dalla vaccinazione di richiamo [38–40]. Dati provenienti dal Regno Unito indicano che la protezione dalle ospedalizzazioni che hanno richiesto un ricovero in un reparto di cure intense era ancora del 52 per cento nelle persone ≥ 65 anni anche a distanza di 12–14 mesi da una vaccinazione di richiamo ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report](#)). Sulla base di questi dati si può presumere che la vaccinazione protegga dai decorsi gravi per 6 mesi.

Sottovarianti di Omicron BA.4/BA.5: primi dati provenienti da studi condotti in Sudafrica e negli Stati Uniti sui **vaccini monovalenti** evidenziano che la vaccinazione protegge contro i decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, anche per queste nuove sottovarianti [3, 25]. Questa protezione sembra durare almeno un paio di mesi ([41–43]; [UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports](#)). Non sono ancora disponibili dati riguardanti un periodo di osservazione prolungato. In entrambi gli studi, la protezione vaccinale contro BA.4/BA.5, una volta completate l'immunizzazione di base e la vaccinazione di richiamo, è paragonabile a quella contro BA.1/BA.2 (83 % di efficacia contro i decorsi gravi, compresi le ospedalizzazioni e i decessi). Anche due studi condotti in Danimarca e in Portogallo evidenziano una protezione vaccinale contro le ospedalizzazioni e i decessi ancora sostanziale – **ma leggermente ridotta** – rispetto a BA.2: per le varianti BA.4/BA.5, Kislaya et al. constatano una protezione vaccinale del 77 per cento contro le ospedalizzazioni e dell'88 per cento contro i decessi (efficacia nei confronti di BA.2: 93 % resp. 94 %) ([26]; [Kislaya et al., preprint](#)). Uno studio di coorte effettuato in Portogallo evidenzia che, dopo un'ulteriore vaccinazione di richiamo, la protezione da decorsi gravi con ospedalizzazione causati da BA.4/5 è dell'81 per cento per le persone di età superiore agli 80 anni [42].

I dati sulla protezione dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, per i **vaccini bivalenti** adattati sono tratti da studi di osservazione. Dati provenienti dal Regno Unito mostrano per la campagna di richiamo nell'autunno 2022, per la quale sono stati impiegati vaccini adattati per la variante BA.1, una protezione supplementare iniziale dalle ospedalizzazioni rispettivamente del 43,1 per cento ([Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)) e del 57,8 per cento ([Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)) nelle persone > 50 anni. Durante il periodo di osservazione di 10 settimane questa protezione vaccinale supplementare diminuisce soltanto in maniera minima ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report 02.03.2023](#)). Primi dati provenienti dagli Stati Uniti mostrano che una vaccinazione di richiamo con un vaccino bivalente adattato per le varianti BA.4/5 aumenta del 73 per cento la protezione dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, nelle persone ≥ 65 anni rispetto a quelle che erano state precedentemente vaccinate con almeno 2 dosi di un vaccino monovalente, ma che non avevano ricevuto alcuna ulteriore vaccinazione di richiamo ([MMWR Report 30.12.2022](#)).

È importante sottolineare che i dati internazionali non possono essere **confrontati tra loro né essere** proiettati direttamente sulla Svizzera per via delle differenze a livello di demografia, incidenza e copertura vaccinale.



Allegato 4.2.4 Durata di protezione e «waning immunity» dei vaccini a mRNA

Come già illustrato, dopo un'efficacia temporaneamente elevata dopo l'immunizzazione di base con vaccini a mRNA monovalenti, diversi studi hanno rilevato un calo della protezione vaccinale con il passare del tempo, soprattutto nei confronti delle infezioni sintomatiche e della trasmissione, ma meno nei confronti dei decorsi gravi, compresi le ospedalizzazioni e i decessi (UK [COVID-19 vaccine surveillance report](#)). Questa «waning immunity» è stata osservata anche dopo la prima vaccinazione di richiamo (MMWR Report Feb 18, 2022 [31]).

In tutte le fasce di età, 6 mesi dopo 2 dosi di un vaccino a mRNA monovalente i titoli anticorpali (IgG) misurati contro la proteina Spike sono diminuiti sensibilmente [44–46]. Questa diminuzione è stata osservata per tutte le varianti del virus. Il picco del titolo anticorpale è stato raggiunto 2–4 settimane dopo la 2^a dose [21, 23]. Nelle persone ≥ 65 anni, i valori sono sempre inferiori, confermando l'osservazione clinica che in questa fascia di età la protezione contro le infezioni è sempre più bassa rispetto a quella delle fasce di età più giovani [47]. Primi studi hanno rilevato una flessione dei titoli IgG contro la proteina Spike anche per le varianti Omicron [7, 48].

A differenza della risposta immunitaria umorale, primi studi sulla cinetica della risposta immunitaria cellulare una volta completata la vaccinazione indicano una protezione più duratura ed efficace anche contro Omicron [29]. Non è infatti stata osservata alcuna flessione della risposta cellulare dopo 2 dosi di un vaccino a mRNA per i linfociti T CD4 e CD8 positivi 6 e 8 mesi dopo la prima dose [45]. È stata riscontrata una buona risposta dei linfociti T contro Omicron anche nelle persone in cui non erano praticamente stati misurati anticorpi neutralizzanti [49]. Essendo trasmessa dai linfociti T, la protezione contro le forme gravi è più duratura e meno specifica della risposta immunitaria umorale (UKHSA report, [May 12 2022](#)).

In merito alla durata di protezione dei vaccini a mRNA bivalenti non sono ancora disponibili dati.

Allegato 4.2.5 Vaccinazione a mRNA e condizione post-COVID-19/sindrome post COVID-19

Dopo aver superato la COVID-19, alcune persone presentano sintomi limitanti persistenti, detti anche condizione post-COVID-19 ([WHO Clinical Case Definition 06.10.21](#)) o sindrome post COVID-19. In generale, la probabilità, la gravità e la durata di una condizione post-COVID-19 aumentano con la gravità della COVID-19 stessa ([Hanson et al. preprint](#)).

Studi sull'azione preventiva della vaccinazione anti-COVID-19 mostrano prevalentemente che, dopo aver superato la COVID-19, le persone vaccinate presentano sintomi di condizione post-COVID-19 o sindrome post COVID-19 più raramente e, nella mediana, di minor durata rispetto alle persone non vaccinate e la differenza è significativa ([UKHSA Rapid Evidence Briefing - febbraio 2022; Brannock et al. preprint](#)).

Primi dati indicano che il rischio di condizione post-COVID-19 dopo un'infezione da Omicron è inferiore rispetto alle varianti precedenti [50, 51]. Per valutare il rischio in modo definitivo sono necessari altri dati.

Allegato 4.3 Protezione vaccinale attraverso il vaccino a base proteica Nuvaxovid®

Negli studi di omologazione il vaccino a base proteica di Novavax si è rivelato sicuro ed efficace ([informazione professionale](#)). Al momento dello svolgimento di questi studi le varianti Alfa e Beta erano dominanti. Gli studi evidenziano, analogamente a quanto emerso per i vaccini a mRNA, che la protezione da infezioni gravi è significativamente superiore rispetto alla protezione da infezioni sintomatiche: tra gli oltre 47 600 partecipanti totali (che nella maggioranza dei casi – ca. il 60 % – hanno ricevuto Nuvaxovid® e nei restanti casi hanno ricevuto un placebo) sono stati riportati solo 20 decorsi



gravi di COVID-19, tutti nel gruppo placebo. L'efficacia puramente statistica che raggiunge il 100 per cento indica un chiaro beneficio di *Nuvaxovid*[®] per la protezione da decorsi gravi di COVID-19. I primi dati provenienti da uno studio sulla protezione vaccinale cellulare a cui hanno preso parte solo 66 partecipanti evidenziano che dopo due dosi di *Nuvaxovid*[®] si sviluppa una buona risposta delle cellule T (cellule CD4⁺) e che queste cellule T riconoscono anche la variante Omicron tramite reazione crociata. Attualmente non sono ancora disponibili dati clinici relativi alla protezione vaccinale da Omicron (infezione sintomatica o decorso grave della malattia con ospedalizzazione).

Nuvaxovid[®] è raccomandato per la vaccinazione anti-COVID-19 insieme ai vaccini a mRNA (cfr. cap. 3.4 della [raccomandazione di vaccinazione](#)) essendo stati riscontrati negli studi di omologazione elevati titoli IgG anti-spike dopo una vaccinazione di richiamo sia omologa, sia eterologa con *Nuvaxovid*[®] ([52]; [informazione professionale](#)). Primi dati mostrano che anche da una vaccinazione di richiamo omologa risultano titoli elevati contro Omicron BA.5 (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22, [Novavax](#)). Poiché questo vaccino non è specificamente mirato a una variante di SARS-CoV-2, si presume che la vaccinazione con *Nuvaxovid*[®] determini una risposta immunitaria leggermente più ampia rispetto ai vaccini a mRNA monovalenti e di conseguenza sia meno variante-specifica.



Bibliografia

- 1 Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark. *Nature communications* 2022;13(1):5573. 10.1038/s41467-022-33328-3.
- 2 Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome MJ et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 lineages compared to BA.1 and Delta in South Africa. *Nature communications* 2022;13(1):5860. 10.1038/s41467-022-33614-0.
- 3 Davies M-A, Morden E, Rousseau P, Arendse J, Bam J-L, Boloko L et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2022;127:63–8. 10.1016/j.ijid.2022.11.024.
- 4 Basile K, Rockett RJ, McPhie K, Fennell M, Johnson-Mackinnon J, Agius JE et al. Improved Neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron Variant following a Booster Dose of Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 Vaccine. *Viruses* 2022;14(9). 10.3390/v14092023.
- 5 Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* 2022;185(3):457-466.e4. 10.1016/j.cell.2021.12.033.
- 6 Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *The New England journal of medicine* 2022;386(5):492–4. 10.1056/NEJMc2119358.
- 7 Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, Hillus D, Schommers P, Lehmann C et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature medicine* 2022;28(3):477–80. 10.1038/s41591-021-01676-0.
- 8 Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, & BA.5. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-05053-w.
- 9 Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-04980-y.
- 10 Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 2022;185(14):2422-2433.e13. 10.1016/j.cell.2022.06.005.
- 11 Hachmann NP, Miller J, Collier A-RY, Ventura JD, Yu J, Rowe M et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The New England journal of medicine* 2022;387(1):86–8. 10.1056/NEJMc2206576.
- 12 Gram MA, Emborg H-D, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. *PLoS medicine* 2022;19(9):e1003992. 10.1371/journal.pmed.1003992.
- 13 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine* 2022;386(16):1532–46. 10.1056/NEJMoa2119451.
- 14 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *medRxiv* 2022. 10.1101/2022.01.07.22268919.
- 15 Ng OT, Marimuthu K, Lim N, Lim ZQ, Thevasagayam NM, Koh V et al. Analysis of COVID-19 Incidence and Severity Among Adults Vaccinated With 2-Dose mRNA COVID-19 or Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines With and Without Boosters in Singapore. *JAMA network open* 2022;5(8):e2228900. 10.1001/jamanetworkopen.2022.28900.
- 16 Breznik JA, Rahim A, Kajaks T, Hagerman M, Bilaver L, Colwill K et al. Protection From Omicron Infection in Residents of Nursing and Retirement Homes in Ontario, Canada. *Journal of the American Medical Directors Association* 2023;96:e0207721. 10.1016/j.jamda.2023.02.105.



- 17 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *New England Journal of Medicine* 2022. 10.1056/NEJMc2202542.
- 18 Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;378:e071502. 10.1136/bmj-2022-071502.
- 19 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *New England Journal of Medicine* 2022;286(18):1712-1720. 10.1056/NEJMoa2201570.
- 20 Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine* 2022;386(17):1603–14. 10.1056/NEJMoa2201688.
- 21 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA internal medicine* 2022. 10.1001/jamainternmed.2022.2658.
- 22 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;377:e071113. 10.1136/bmj-2022-071113.
- 23 Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA network open* 2022;5(8):e2224657. 10.1001/jamanetworkopen.2022.24657.
- 24 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;377. 10.1136/bmj-2022-071113.
- 25 Lewnard JA, Hong V, Kim JS, Shaw SF, Lewin B, Takhar H et al. Association of SARS-CoV-2 BA.4/BA.5 Omicron lineages with immune escape and clinical outcome. *Nature communications* 2023;14(1):1407. 10.1038/s41467-023-37051-5.
- 26 Hansen CH, Friis NU, Bager P, Stegger M, Fonager J, Fomsgaard A et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark. *The Lancet. Infectious diseases* 2023;23(2):167–76. 10.1016/S1473-3099(22)00595-3.
- 27 Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *medRxiv* 2022. 10.1101/2021.12.30.21268565.
- 28 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 2022;603(7901):488–92. 10.1038/s41586-022-04460-3.
- 29 Jacobsen H, Cobos Jiménez V, Sitaras I, Bar-Zeev N, Čičin-Šain L, Higdon MM et al. Post-vaccination T cell immunity to omicron. *Frontiers in immunology* 2022;13:944713. 10.3389/fimmu.2022.944713.
- 30 Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2119270.
- 31 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case–control study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 10.1016/S2213-2600(22)00101-1.



- 32 Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. *The Lancet. Infectious diseases* 2022. 10.1016/S1473-3099(22)00309-7.
- 33 Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nature communications* 2022;13(1):3082. 10.1038/s41467-022-30895-3.
- 34 Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1):816. 10.1186/s12879-022-07814-4.
- 35 Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nature communications* 2022;13. 10.1038/s41467-022-33378-7.
- 36 Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature medicine* 2022. 10.1038/s41591-022-01832-0.
- 37 Lin D-Y, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H, Sunny SK et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA* 2022;328(14):1415–26. 10.1001/jama.2022.17876.
- 38 Grewal R, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Nasreen S, Austin PC et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine booster doses against Omicron severe outcomes. *Nature communications* 2023;14(1):1273. 10.1038/s41467-023-36566-1.
- 39 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(12):1663–5. 10.1016/S1473-3099(22)00692-2.
- 40 Wei Y, Jia KM, Zhao S, Hung CT, Mok CKP, Poon PKM et al. Estimation of Vaccine Effectiveness of CoronaVac and BNT162b2 Against Severe Outcomes Over Time Among Patients With SARS-CoV-2 Omicron. *JAMA network open* 2023;6(2):e2254777. 10.1001/jamanetworkopen.2022.54777.
- 41 Møller Kirsebom FC, Andrews N, Stowe J, Groves N, Chand M, Ramsay M et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against hospitalisation with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;23:100537. 10.1016/j.lanepe.2022.100537.
- 42 Kislaya I, Machado A, Magalhães S, Rodrigues AP, Franco R, Leite PP et al. COVID-19 mRNA vaccine effectiveness (second and first booster dose) against hospitalisation and death during Omicron BA.5 circulation: cohort study based on electronic health records, Portugal, May to July 2022. *Euro surveillance bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(37). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697.
- 43 Collie S, Nayager J, Bamford L, Bekker L-G, Zylstra M, Gray G. Effectiveness and Durability of the BNT162b2 Vaccine against Omicron Sublineages in South Africa. *The New England journal of medicine* 2022;387(14):1332–3. 10.1056/NEJMc2210093.
- 44 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(6561):1372–7. 10.1126/science.abj4176.
- 45 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 46 Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114583.
- 47 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.



- 48 Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *EBioMedicine* 2022;82:104158. 10.1016/j.ebiom.2022.104158.
- 49 Yu F, Tai W, Cheng G. T-cell immunity: a barrier to Omicron immune evasion. *Signal transduction and targeted therapy* 2022;7(1):297. 10.1038/s41392-022-01142-4.
- 50 Kahlert CR, Persi R, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto OB, Sumer J et al. Non-occupational and occupational factors associated with specific SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers - A multicentre cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021. 10.1016/j.cmi.2021.05.014.
- 51 Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, Amati R, Frei A, Wyl V von et al. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PloS one* 2023;18(2):e0281429. 10.1371/journal.pone.0281429.
- 52 Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 10.1016/S1473-3099(22)00271-7.

