

Annexe 4 : Efficacité des vaccins

Annexe 4.1 Variants du virus

Depuis le début de la pandémie, le virus SARS-CoV-2 a muté plusieurs fois et les variants et sous-variants qui sont apparus ont provoqué plusieurs vagues d'infections. Fin 2021, l'OMS a classifié le variant Omicron (B.1.1.529) comme préoccupant (VoC [OMS](#)) ; depuis lors, ce variant s'est propagé très rapidement dans la population suisse et de nouveaux sous-variants ont émergé avec des avantages en termes de croissance. Le variant Omicron est beaucoup plus transmissible que les variants précédents ([1] ; [UKHSA](#)), mais il présente un fardeau de la maladie plus faible, avec un risque moins élevé de développer une forme grave de la maladie ([2, 3] ; [Wang et al., prépublication](#)).

Dernièrement, le sous-variant d'Omicron BA.5 a complètement remplacé le sous-variant précédent BA.2 en juin 2022 et dominé l'évolution épidémiologique. Il est resté en circulation à un faible niveau en automne/hiver 2022/2023 aux côtés de nouveaux sous-variants (notamment XBB, BQ.1 et BA.2.75) ([CovSPECTRUM](#)).

Annexe 4.2 Données concernant l'efficacité des vaccins à ARNm

Depuis fin 2020, la Suisse dispose de vaccins anti-COVID-19 pour lutter contre la pandémie. D'une manière générale, les vaccins à ARNm utilisés se sont avérés très efficaces contre la souche originelle du virus SARS-CoV-2 (Wuhan). Avec les variants Delta et surtout Omicron, ces vaccins ont perdu en efficacité par rapport à la souche d'origine. Il n'en reste pas moins que, sur un plan individuel, la vaccination contre le COVID-19 permet toujours de réduire de manière manifeste le risque de contracter une infection grave au COVID-19, voire d'en décéder, même avec les variants du virus qui dominent actuellement. Avec les nouveaux vaccins à ARNm bivalents adaptés à BA.1 ou BA.4/5, on s'attend à une protection légèrement meilleure contre une infection symptomatique bénigne, étant donné que le « mismatch » entre le variant ciblé par le vaccin et celui en circulation est un peu moins important qu'avec les vaccins monovalents. Le chapitre 3.1 de la [recommandation de vaccination contre le COVID-19 pour l'automne 2022](#) décrit l'impact de la propagation de nouveaux variants sur les recommandations de vaccination.

Les données relatives à l'efficacité des vaccins dans les études d'autorisation de mise sur le marché sont disponibles dans les [informations professionnelles](#) correspondantes. L'efficacité de la vaccination contre les **variants Omicron** est traitée ci-après.

Annexe 4.2.1 Anticorps neutralisants après une vaccination avec un vaccin à ARNm

Après la vaccination (primovaccination + vaccination de rappel) avec un **vaccin à ARNm monovalent**, les titres d'anticorps neutralisants contre les sous-variants d'Omicron BA.1/BA.2 sont environ 5 fois inférieurs à ceux contre les variants précédents ([4–7], [Doria-Rose et al., prépublication](#)). Ces titres inférieurs découlent du *mismatch* entre la souche de virus contenue dans le vaccin et le variant en circulation.

Des analyses de laboratoire indiquent que les **sous-variants BA.4/BA.5** sont moins bien neutralisés par les anticorps contre la souche originelle (Wuhan) que les variants BA.1/BA.2 [8–11], raison pour laquelle ils peuvent échapper plus facilement à cette réponse immunitaire (*immune escape*). La capacité de neutralisation contre BA.4/BA.5 est également réduite chez les personnes qui ont des anticorps à la suite d'une infection au BA.1 contractée antérieurement [9, 10].

Dans l'étude d'autorisation de mise sur le marché, le **vaccin bivalent** de Moderna **adapté au BA.1** (*Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1*) a induit des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron plus élevés que le vaccin monovalent. Les titres plus élevés ont été mesurés dans le cas du sous-variant BA.1, tandis que la hausse semble moins nette avec BA.4/BA.5 (en raison du *mismatch*). Les titres



d'anticorps ont été mesurés 28 jours après la deuxième dose de rappel (4^e dose) et les moyennes géométriques des titres (GMT) ont été comparées. Ainsi, le vaccin bivalent remplit les critères de non-infériorité par rapport au vaccin monovalent et a été autorisé par Swissmedic pour une durée limitée. Des résultats similaires ont été obtenus pour le vaccin bivalent de Pfizer/BioNTech [adapté au BA.1](#) (*Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1*) dans l'étude d'autorisation de mise sur le marché. Par rapport aux vaccins monovalents, les moyennes géométriques des titres (GMT) d'anticorps neutralisants étaient plus élevés contre BA.1, et les critères de non-infériorité étaient ainsi remplis.

[Le vaccin bivalent adapté aux sous-variants BA.4/5 remplit les critères dans le cadre des essais en vue de l'autorisation de non-infériorité ou de supériorité. Après la deuxième vaccination de rappel avec *Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.4/5*, un taux supérieur d'anticorps neutralisants a été mesuré tant contre le virus SARS-CoV-2 d'origine que contre les sous-variants Omicron BA.4/5 par rapport à une deuxième vaccination de rappel avec le vaccin monovalent *Spikevax®*. Le groupe de contrôle est un groupe de comparaison interne à l'étude, mais non simultané. Pour le vaccin *Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.4-5*, la supériorité a été démontrée après le deuxième rappel par rapport au deuxième rappel avec *Comirnaty®* - à la fois contre la souche originale du SRAS-CoV-2 et contre les sous-variants Omicron BA.4/5 \(rapport géométrique moyen \(GMR\) des titres d'anticorps neutralisants à 50% \(NT50\)\). La comparaison des taux de réponse sérologique a montré une non-infériorité. Il s'agit d'un groupe de contrôle non interne à l'étude.](#)

Les données figurant dans ce chapitre se réfèrent uniquement aux anticorps neutralisants et doivent être clairement distinguées des données cliniques parfois encore indisponibles concernant la survenue d'infections graves, étant donné que la réponse immunitaire cellulaire joue un rôle important en ce qui concerne la protection contre les formes sévères, y c. les hospitalisations.

[Annexe 4.2.2 Protection avec un vaccin à ARNm contre les infections symptomatiques et la transmission](#)

Les données scientifiques relatives aux sous-variants Omicron **BA.1/BA.2** montrent que les **vaccins monovalents** protègent moins bien contre des infections symptomatiques à variant Omicron qu'à variant Delta. La protection vaccinale décline 2 à 3 mois après la primovaccination ([12–14]). Avec une injection de rappel, la protection contre les infections symptomatiques dues au variant Omicron BA.1/BA.2 remontait, ne serait-ce qu'à court terme, d'environ 70–75 %. Début 2022, la protection vaccinale contre les infections symptomatiques est retombée à 50 % 8 à 10 semaines après le rappel, avant de repasser nettement en dessous des 50 % après 4 à 5 mois ([UK COVID-19 vaccine surveillance report](#)). Les données de Singapour montrent que plus de 5 mois après la première vaccination de rappel, la protection contre les infections symptomatiques a pratiquement disparu [15]. Chez les personnes vulnérables (PV), cette protection peut être moins bonne et, suivant le facteur de risque (p. ex. au fur et à mesure que l'âge augmente), diminuer plus rapidement.

Les données actuelles montrent que, quel que soit le groupe d'âge, la protection contre les formes bénignes est très minime et de faible durée après la **deuxième vaccination de rappel** : [après 10 semaines](#), le risque de contracter une infection par rapport aux personnes n'ayant reçu qu'un seul vaccin de rappel, n'était réduit que d'env. 20-30 % [16–23]. Des données préliminaires indiquent également que la protection incomplète contre les infections symptomatiques baisse plus rapidement après la deuxième vaccination de rappel qu'après la première, tandis que la protection contre une forme grave de la maladie, y c. une hospitalisation, dure [plus longtemps](#) (cf. annexe 4.2.3 ci-dessous) [24]. Des données concernant une période plus étendue ne sont pas encore disponibles. En ce qui concerne la transmission du virus à d'autres personnes, il était quasiment impossible de l'éviter avec la deuxième dose de rappel.

Selon des données préliminaires, les sous-variants **BA.4/BA.5** semblent provoquer plus souvent des infections post-vaccinales que le BA.2 ([25] ; [Kislaya et al., prépublication](#)). En revanche, des données cliniques en provenance du Danemark permettent de conclure à une efficacité vaccinale similaire contre



les infections par le BA.5 et le BA.2 [26]. Toutefois, le risque de réinfection semble être dans ce cas également plus élevé pour le BA.5 que pour le BA.2.

Les données sur la protection contre les infections symptomatiques pour les **vaccins bivalents** adaptés proviennent d'études d'observation. Les données tirées du Royaume-Uni ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report 02.03.2023](#)) indiquent, pour les vaccins monovalents et bivalents à ARNm adaptés au BA.1, une protection accrue, provisoirement d'environ 40 %, contre une infection symptomatique en comparaison avec les personnes dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de six mois (incremental vaccine efficacy). Celle-ci diminue toutefois rapidement et disparaît après six mois. Il convient de noter que ces données ne sont pas répertoriées par type de vaccin et qu'il n'est par conséquent pas possible de comparer les vaccins bivalents adaptés au BA.1 et les vaccins monovalents. Les données tirées des États-Unis ([MMWR Report 22.11.2022](#)), où des vaccins bivalents adaptés aux BA.4/5 ont été utilisés, présentent un bilan similaire : une vaccination de rappel avec un vaccin bivalent adapté aux BA.4/5 augmente la protection contre une infection au SARS-CoV-2 de 30 à 60 % en comparaison avec les personnes qui n'ont reçu aucune (autre) vaccination de rappel ou ne sont pas vaccinées. La hausse de la protection était plus forte lorsque l'intervalle avec la dernière dose était plus important. Les données montrent que la protection contre une infection a augmenté moins fortement chez les personnes de plus de 65 ans que chez les jeunes adultes. Au moment de collecter ces données, le sous-variant BA.5 était le variant dominant aux États-Unis ([MMWR Report 22.11.2022](#)).

En conclusion, on peut dire que la vaccination avec des vaccins monovalents ne protège quasiment pas contre une infection avec les sous-variants Omicron et qu'ils n'apportent aucune protection pertinente contre la transmission du virus ([12, 27]). En raison du *mismatch* déjà constaté une nouvelle fois entre les vaccins adaptés et le variant du virus en circulation, cette conclusion vaut également pour les vaccins bivalents.

Le chapitre 3.1 de la recommandation de vaccination classe les données sur l'efficacité des vaccins.

Annexe 4.2.3 Protection avec les vaccins à ARNm contre les formes graves, y c. les hospitalisations et les décès

Comme pour les autres variants, l'efficacité des vaccins à ARNm monovalents contre les formes graves dues au variant Omicron, y c. les hospitalisations, est nettement supérieure à celle contre les infections symptomatiques étant donné que la réponse immunitaire cellulaire joue un plus grand rôle dans la protection contre les formes graves que la réponse humorale seule et la réponse immunitaire cellulaire porte moins spécifiquement sur le variant [12, 28, 29].

Les données disponibles relatives aux sous-variants **BA.1/BA.2** montrent que la protection **offerte par les vaccins monovalents** contre les hospitalisations après la primovaccination est plus faible que pour les variants précédents (70 % contre 93 % pour Delta, [30]). Une étude menée en Afrique du Sud fait état de valeurs encore plus basses, surtout chez les personnes âgées (67 % chez les 60-69 ans et 59 % chez les 70-79 ans, contre 75-92 % chez les < 50 ans) [30].

Une vaccination de rappel a permis d'améliorer de nouveau la protection contre une forme grave, y c. une hospitalisation, lors d'une infection par Omicron BA.1/BA.2 [13]. Différentes études menées alors que dominait le sous-variant Omicron BA.1 ([MMWR Report Feb 18, 2022](#)) ont montré que, chez les adultes, l'efficacité contre les hospitalisations était de 91 % les deux premiers mois après le premier rappel et qu'elle était encore entre 70 % et 80 % après 3-4 mois ([31–33], [UKSHA report, May 12 2022](#)). Ces études ont démontré que la protection vaccinale contre les hospitalisations dues au BA.2 ou au BA.1 était comparable [33]. De premières données portant sur une période d'observation plus longue provenant de Singapour montrent que la protection contre les formes graves, y c. les hospitalisations, est encore de 87 % cinq à six mois après une vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm [15].

La protection apportée par une vaccination de rappel a pu être démontrée également chez les **personnes âgées** : la protection contre une hospitalisation a été rétablie, faisant état, plus de 10 semaines après le premier rappel, d'une efficacité de 85-89 % ([34, 35] ; [MMWR Report Mar 25,](#)



2022, [UKHSA publications](#), [UKHSA publications](#)). Cependant, plus de trois mois après le premier rappel, la protection contre une infection due au variant Omicron, y compris la protection contre une hospitalisation, avait diminué dans ce groupe d'âge pour atteindre 55 % (cf. annexe 4.2.4) [31].

Les données actuellement disponibles montrent que, chez les personnes de plus de 60 ans, une **deuxième vaccination de rappel** peut à nouveau augmenter la protection contre les formes sévères et mortelles du COVID-19, qui, comme décrit ci-dessus, diminue avec le temps avec le premier rappel, notamment face aux nouveaux variants tels qu'Omicron, et que cette meilleure protection se maintient pendant la période d'observation (max. 10 semaines, les données pour des périodes d'observation plus longues suivront) [17–21, 35, 36]. En résumé, on peut dire que le renouvellement de la vaccination de rappel augmente la protection contre les formes graves, y c. les hospitalisations, chez les personnes vulnérables.

Dans une étude de cohorte impliquant 10,6 millions de personnes aux États-Unis, Lin et al. ont observé que la protection supplémentaire apportée par une autre vaccination de rappel diminue après quatre à six mois [37]. D'autres études réalisées aux États-Unis, au Canada et à Hong-Kong montrent que la protection vaccinale contre les hospitalisations se situe encore entre 70 et 85 % six mois après la vaccination de rappel [38–40]. Les données en provenance du Royaume-Uni indiquent que la protection contre les hospitalisations au cours desquelles un séjour en unité de soins intensifs (USI) a été nécessaire s'élève encore à 52 % douze à quatorze mois après une vaccination de rappel chez les personnes âgées de plus de 65 ans ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report](#)). Sur la base de ces données, on peut considérer que la vaccination protège contre les formes graves pendant six mois.

Sous-variants d'Omicron BA.4/BA.5 : des premières études menées en Afrique du Sud et aux États-Unis sur les **vaccins monovalents** montrent que la vaccination protège contre des formes graves, y c. les hospitalisations, dues à ces nouveaux sous-variants [2, 25]. Cette protection semble se maintenir pendant au moins quelques mois ([41–43] ; [UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports](#)). Il n'existe pas encore de données sur une période d'observation plus longue. Dans ces deux études, la protection vaccinale contre BA.4/BA.5 après la primovaccination et la vaccination de rappel est comparable à la protection vaccinale contre BA.1/BA.2 (83 % d'efficacité contre les formes graves, y c. les hospitalisations ou les décès). Deux études menées au Danemark et au Portugal indiquent également une protection vaccinale toujours importante contre les hospitalisations, même si cette protection est légèrement en diminution par rapport aux infections par le BA.2 : en cas de maladie due au BA.4/BA.5, Kislaya et al. constatent une protection vaccinale de 77 % contre les hospitalisations et de 88 % contre les décès (efficacité avec le BA.2 : 93 %, respectivement 94 %) ([26] ; [Kislaya et al., prépublication](#)). Une étude de cohorte du Portugal montre que la protection contre les formes graves, y compris l'hospitalisation, causées par les sous-variants BA.4/5 s'élève à 81 % chez les personnes de plus de 80 ans après une vaccination de rappel supplémentaire [41].

Les données sur la protection contre les formes graves, y compris les hospitalisations, pour les **vaccins bivalents** adaptés provenaient d'études d'observation. Les données provenant du Royaume-Uni montrent, pour la campagne de rappel à l'automne 2022 où des vaccins adaptés à BA.1 ont été utilisés, une protection supplémentaire contre les hospitalisations pour les personnes de plus de 50 ans se situant à 43,1 % ([Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)) et 57,8 % ([Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)). Cette protection supplémentaire ne diminue que très peu durant la période d'observation de dix semaines ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report 2.3.2023](#)). Les premières données en provenance des États-Unis indiquent qu'une vaccination de rappel avec un vaccin bivalent adapté aux BA.4/5 augmente la protection contre les formes graves, y compris les hospitalisations, de 73 % chez les personnes de plus de 65 ans par rapport aux personnes qui ont été vaccinées avec au moins deux doses de vaccination d'un vaccin monovalent mais n'ont reçu aucune autre vaccination de rappel ([MMWR Report 30.12.2022](#)).

Il est important de préciser que les données internationales ne peuvent pas être comparées et directement transposées à la Suisse en raison de différences en termes de démographie, d'incidence et de couverture vaccinale.



Annexe 4.2.4 Durée de protection et déclin de l'immunité avec les vaccins à ARNm

Comme expliqué plus haut, plusieurs études ont fait état, après une augmentation momentanée de l'efficacité suite à une primovaccination avec des vaccins à ARNm monovalents, d'une diminution de la protection vaccinale avec le temps, surtout contre des infections symptomatiques et une transmission, et dans une moindre mesure contre les formes graves, y compris les hospitalisations et les décès ([UK COVID-19 vaccine surveillance report](#)). Ce déclin de l'immunité a également été observé après la première vaccination de rappel ([MMWR Report Feb 18, 2022 \[31\]](#)).

Les titres d'anticorps (IgG) mesurés contre la protéine Spike ont diminué sensiblement, toutes catégories d'âge confondues, dans les 6 premiers mois suivant l'administration de deux doses d'un vaccin à ARNm monovalent [44–46]. Cette diminution a été observée avec tous les variants connus. Le pic des titres d'anticorps a été atteint 2-4 semaines après l'injection de la 2^e dose [21, 23]. Les valeurs mesurées sont systématiquement plus basses dans le groupe des ≥ 65 ans, ce qui concorde avec les observations cliniques selon lesquelles la protection contre une infection est plus faible dans cette tranche d'âge par rapport aux personnes plus jeunes [47]. Des études ont constaté que les titres d'anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike diminuaient également avec les variants Omicron [6, 48].

Des études préliminaires relatives à la cinétique de la réponse immunitaire cellulaire après une vaccination complète indiquent une protection plus durable et bien préservée même contre Omicron, ce qui n'est pas le cas de l'immunité humorale [29]. Ainsi, après deux doses d'un vaccin à ARNm, aucune baisse de l'immunité à médiation cellulaire n'a été constatée en ce qui concerne les lymphocytes T CD4+ et CD8+ 6 et 8 mois après la première dose [45]. De bonnes réponses des lymphocytes T contre Omicron ont également été constatées chez des personnes qui ne présentaient aucun anticorps neutralisant, ou une toute petite quantité seulement [49]. La protection contre les formes graves est induite par les lymphocytes T ; elle apparaît plus durable et dépend moins du variant que l'immunité humorale ([UKHSA report, May 12 2022](#)).

À l'heure actuelle, il n'existe encore aucune donnée concernant la durée de protection des vaccins à ARNm bivalents.

Annexe 4.2.5 Vaccination avec un vaccin à ARNm et affection post-COVID-19/ «COVID long»

Après une infection au coronavirus, certaines personnes présentent des symptômes persistants et invalidants. Il s'agit d'une affection post-COVID-19 ([OMS - définition de cas clinique 06.10.21](#)) ou « COVID long ». En général, la probabilité, la gravité et la durée d'une affection post-COVID-19 sont proportionnelles au degré de gravité de l'infection au coronavirus ([Hanson et al., prépublication](#)).

Des études relatives aux propriétés préventives des vaccins contre le COVID-19 montrent pour la plupart qu'après une infection au coronavirus, les personnes vaccinées présentent nettement moins souvent et en moyenne moins longtemps des symptômes post-COVID-19 ou de « COVID long » que les personnes non vaccinées ([UKHSA Rapid Evidence Briefing - février 2022](#) ; [Brannock et al., prépublication](#)).

Des premières données indiquent que le risque de développer une affection post-COVID-19 après une infection par le variant Omicron est plus faible qu'avec les variants précédents [50, 51]. D'autres données sont nécessaires afin de pouvoir comparer le risque de manière exhaustive.

Annexe 4.3 Protection vaccinale avec le vaccin à base de protéines Nuvaxovid®

Les études d'autorisation ont montré que le vaccin à base de protéines de Novavax est sûr et efficace ([Information professionnelle](#)). Au moment de la réalisation de ces études, les variants Alpha et Beta



étaient dominants. Ces études ont révélé que, comme pour les vaccins à ARNm, la protection contre les infections graves est nettement supérieure à celle contre une infection symptomatique : sur les 47 600 participants (dont env. 60 % ont reçu une dose de *Nuvaxovid*[®], le reste a reçu un placebo), seules 20 personnes faisant toutes partie du groupe placebo ont signalé une forme sévère de COVID-19. L'efficacité, qui atteint 100 % (résultat purement mathématique), établit toutefois clairement l'utilité du *Nuvaxovid*[®] pour protéger contre les formes sévères de COVID-19. Les premières données issues d'une étude avec 66 participants concernant la protection vaccinale cellulaire montrent une bonne réponse des lymphocytes T après deux doses de *Nuvaxovid*[®] (cellules CD4+), et que ces lymphocytes T reconnaissent également le variant Omicron par réactivité croisée. Il n'existe pas encore de données cliniques concernant la protection vaccinale contre Omicron (infection symptomatique ou forme grave de la maladie, y compris hospitalisation).

Outre les vaccins à ARNm, le *Nuvaxovid*[®] est également recommandé pour la vaccination contre le COVID-19 (cf. chapitre 3.4 de la [recommandation de vaccination](#)) car des titres élevés d'IgG anti-Spike ont été constatés lors des études d'autorisation, que ce soit après une vaccination de rappel homologue ou hétérologue avec le *Nuvaxovid*[®] ([52] ; [information professionnelle](#)) Les données initiales montrent qu'une vaccination de rappel homologue donne également lieu à des titres élevés contre Omicron BA.5 (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22, [Novavax](#)). Ce vaccin ciblant moins spécifiquement un variant du SARS-CoV-2, il est supposé que la vaccination avec le *Nuvaxovid*[®] déclenche une réponse immunitaire plus large que les vaccins monovalents à ARNm. Elle est de ce fait moins spécifique à un variant.



Littérature

- 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 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 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 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 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 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 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 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.
- 35 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.
- 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 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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 European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(37). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697.
- 42 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.
- 43 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.
- 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 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.
- 51 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.
- 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.
- 39 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.

