

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 (Wang et al., prépublication, Davies et al., prépublication, Wolter et al., prépublication).

Depuis fin juin 2022, le sous-variant d'Omicron BA.5 est dominant en Suisse (CovSPECTRUM), comme c'est d'ailleurs le cas dans le monde entier (WHO Covid-19 Weekly Epidemiological Update – 27.07.2022). Il a ainsi évincé le précédent sous-variant dominant, le BA.2.

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, 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.

Parallèlement aux vaccins à ARNm, le vaccin à base de protéines *Nuvaxovida*[®] est également recommandé pour la vaccination de rappel à l'automne 2022 (cf. chapitre 3.4 de la recommandation de vaccination). Dans les études réalisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché, on a relevé, avec le *Nuvaxovida*[®], des titres élevés d'anticorps anti-Spike-IgG, que cela soit après une vaccination homologue ou hétérologue [2]. Les premières données indiquent qu'une vaccination de rappel homologue induit des titres élevés contre Omicron BA.5 (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22, Novavax). Étant donné que ce vaccin cible moins spécifiquement un variant du SARS-CoV-2, on suppose que la vaccination avec *Nuvaxovida*[®] suscite une réponse immunitaire un peu plus large que les vaccins à ARNm monovalents. Les chapitres suivants se réfèrent à l'efficacité des vaccins à ARNm. Des informations complémentaires sur l'efficacité de *Nuvaxovida*[®] figurent dans l'information professionnelle ou dans la recommandation de vaccination pour le *Nuvaxovida*[®].

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 ([3–5], [Basile et al., prépublication](#), [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 [6–9], 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 [7, 8].

Dans l'étude d'autorisation de mise sur le marché, le **vaccin bivalent** de Moderna (*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 (*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.

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 ([10, 11], [Holm Hansen et al., prépublication](#)). 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 [12]. 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** : à la fin de la période d'observation (jusqu'à 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 % ([13–19] ; [Breznik et al., prépublication](#)). 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 au moins pendant 10 semaines après le deuxième rappel (cf. annexe 4.2.3 ci-dessous) [20]. 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 ([Lewnard et al., prépublication](#)). En revanche, des données cliniques en provenance du Portugal et du Danemark permettent de conclure à une efficacité vaccinale similaire contre les infections par le BA.5 et le BA.2 ([Kislaya et al., prépublication](#) ; [Hansen et al., prépublication](#)). Toutefois, le risque de réinfection semble être dans ce cas également plus élevé pour le BA.5 que pour le BA.2.

En conclusion, on peut dire qu'avec les sous-variants Omicron, la vaccination avec des vaccins monovalents à ARNm n'offre aucune protection importante contre les infections symptomatiques bénignes, ni contre la transmission du virus ([10, 21]).

S'agissant des **vaccins bivalents** adaptés (BA.1/Wuhan), il n'existe, pour l'instant, aucune donnée relative à la protection contre des infections symptomatiques et une transmission. Le chapitre 3.1 de la recommandation de vaccination pour l'automne 2022 contient une estimation de l'efficacité contre les infections symptomatiques sur la base des données relatives aux anticorps neutralisants.

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 [10, 22, 23].

À l'heure actuelle, aucune donnée relative à la protection contre les formes graves, y c. les hospitalisations ou les décès, n'est disponible concernant les vaccins bivalents adaptés (BA.1/Wuhan) (jusqu'ici, seules des données sur les anticorps neutralisants sont disponibles, cf. annexe 4.2.1 ci-dessus).

Les données disponibles relatives aux sous-variants **BA.1/BA.2** montrent que la protection vaccinale contre les hospitalisations après la primovaccination est plus faible que pour les variants précédents (70 % contre 93 % pour Delta, [24]). 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) [24].

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 [11]. 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 ([25–27], [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 [27]. 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 [12].

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 % ([28] ; [MMWR Report Mar 25, 2022](#) ; [Baum et al., prépublication](#), [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) [25].



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) ([14–17, 29] ; [Gazit et al., prépublication](#)). 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.

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 ([Davies et al., prépublication](#), [Lewnard et al., prépublication](#)). Cette protection semble se maintenir pendant au moins quelques mois ([30, 31]; [UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports](#); [Kirsebom et al., prépublication](#)). 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 %) ([Kislaya et al., prépublication](#), [Hansen 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 [30].

Il est important de préciser que les données internationales ne peuvent pas directement être 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 \[25\]](#)).

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 [32–34]. 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 [35]. Des études ont constaté que les titres d'anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike diminuaient également avec les variants Omicron ([5], [Wilhelm et al., prépublication](#)).

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 [23]. 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 [33]. 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 [36]. 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., preprint). À l'heure actuelle, rien n'indique qu'une vaccination contre le COVID-19 puisse causer des symptômes ressemblant à ceux du « COVID long ».

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 (Ballouz et al., prépublication ; Kahlert et al., prépublication). 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 de rappel en automne 2022 (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® ([2] ; 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 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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* 0;0(0):null. 10.1056/NEJMoa2201570.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
 - 19 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.
 - 20 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.
 - 21 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.
 - 22 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.
 - 23 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.
 - 24 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.
 - 25 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.
 - 26 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.
 - 27 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.
 - 28 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.
 - 29 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.
 - 30 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 Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(37). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697.
 - 31 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.
 - 32 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.



- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.

